

T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SPİNAL CERRAHİDE PEROPERATİF VE POSTOPERATİF
KULLANILAN İNTRAVENÖZ PARASETAMOLÜN
POSTOPERATİF MORFİN TÜKETİMİNE ETKİSİ

Dr. Abdullah AÇAR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ZONGULDAK

2007

T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SPİNAL CERRAHİDE PEROPERATİF VE POSTOPERATİF
KULLANILAN İNTRAVENÖZ PARASETAMOLÜN
POSTOPERATİF MORFİN TÜKETİMİNE ETKİSİ

Dr. Abdullah AÇAR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN

ZONGULDAK
2007

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Spinal Cerrahide Peroperatif ve Postoperatif Kullanılan İntravenöz Parasetamolün Postoperatif Morfin Tüketimine Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Abdullah AÇAR

Tez Savunma Tarihi: 26/06/2007


Tez Danışmanı : Doç. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN



Doç. Dr. Hasan KOÇOĞLU
Jüri Başkanı



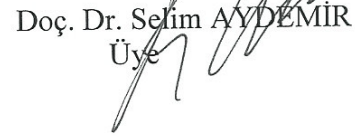
Doç. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN
Üye



Yrd. Doç. Dr. Hilal AYOĞLU
Üye



Yrd. Doç. Dr. Bülent Serhan YURTLU
Üye



Doç. Dr. Selim AYDEMİR
Üye

UYGUNDUR
26/06/2007



Prof. Dr. Sadi GÜNDOĞDU
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan, tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde önerilerini, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Doç. Dr. Işıl Özkoçak Turan'a;

Asistanlık sürem boyunca eğitimimde katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Hanife Altunkaya, Doç. Dr. Yetkin Özer, Yrd. Doç. Dr. Hilal Ayoğlu, Yrd. Doç. Dr. Osman Yapakçı, Yrd. Doç. Dr. Serhan Yurtlu ve Yrd. Doç. Dr. Dilek Okyay'a;

Tez çalışmasının istatistiksel olarak yazımı konusunda yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Handan Ankaralı'ya;

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, başta Dr. Ömer Ozan Öz ve Dr. Süleyman Akay olmak üzere, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki asistan arkadaşlarıma, diğer bölümlerdeki asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, reanimasyon ünitesi hemşirelerine, ameliyathane personeline ve servis hemşirelerine;

Her zaman desteklerini esirgemeyen anneme ve babama, her türlü fedakarlığa katlanmış olan eşim Dr. Gülay Açar'a, kızım Zeynep'e ve oğlum Mustafa'ya teşekkürü borç bilirim.

Dr. Abdullah Açar

ÖZET

Açar A., Spinal cerrahide peroperatif ve postoperatif kullanılan intravenöz parasetamolün postoperatif morfin tüketimine etkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tezi. Zonguldak. 2007. Çalışmamızın amacı spinal cerrahide i.v. morfin HKA'ye eklenen i.v. parasetamolün postoperatif morfin tüketimi üzerine etkisini araştırmaktır. Hastane etik komitesi izni ve hasta onamları alındıktan sonra ASA I-III grubunda 67 erişkin hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup M'e postoperatif olarak i.v. HKA ile morfin (bolus doz 1 mg, kilitli kalma süresi 10 dk ve limit 50 mg / 24 saat) verildi. Grup MP ise morfin HKA'ye ek olarak i.v. parasetamol (1 gr 15 dk içinde infüzyon, 8 gr / 48 saat) aldı. Postoperatif 0., 30., 60. dk, 2., 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saatlerde SAB, DAB, KAH, SpO₂, SS, HKA istek sayısı, yanıtlanan HKA istek sayısı, sedasyon skorları, VAS ve VRS skorları, bulantı-kusma, kaşıntı ve döküntü varlığı kaydedildi. Ayrıca morfin ön yükleme miktarları (0. dakikada VAS > 3) ve antiemetik tüketimi de kaydedildi. Morfin ön yükleme miktarları, total morfin tüketimi ve sedasyon skorları Grup MP'de daha düşük olarak bulundu (p < 0.05). Sonuçta, spinal cerrahiden sonra morfin HKA'ye eklenen i.v. parasetamol morfin tüketim miktarını azaltarak morfin HKA'nin postoperatif analjezi kalitesini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İntravenöz parasetamol, morfin, hasta kontrollü analjezi, spinal cerrahi, postoperatif ağrı.

ABSTRACT

Açar A., The effect of intravenous paracetamol used in spinal surgery as peroperatively and postoperatively on postoperative morphine consumption. Zonguldak Karaelmas University Medical Faculty. Thesis of Anesthesiology and Reanimation. Zonguldak, 2007. The aim of our study is to investigate the effects of i.v. paracetamol added to i.v. morphine PCA on postoperative morphine consumption in spinal surgery. After obtaining the approval of the hospital ethics committee and patient's consents, 67 adult patients, in ASA groups I-III, were randomly divided into two groups. Group M received i.v. morphine PCA postoperatively (bolus dose 1 mg, lock out time 10 min, limited 50 mg / 24 hrs). When the skin incision was started to close, i.v. paracetamol (1 g infused in 15 min, 8 g / 48 hrs) was also added to morphine PCA in Group MP. The SAP, DAP, HBR, SpO₂, BR, PCA demand number, replied demand number and total morphine consumption, sedation scores, VAS and VRS scores, presence of nausea and vomiting, itching and pathches were recorded at 0., 30., 60. min, 2., 4., 6., 12., 18., 24. and 48. hrs. Morphine preload amounts (VAS > 3 at 0. min) and antiemetic consumption were also recorded. Morphine preload amounts, total morphine consumption and sedation scores were found to be lowered in Group MP (p < 0.05). In conclusion, i.v. paracetamol added to morphine PCA after spinal surgery enhances the quality of the postoperative analgesic effect of morphine PCA by lowering the morphine consumption amount.

Key Words: Intravenous paracetamol, morphine, patient controlled analgesia, spinal surgery, postoperative pain.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 AĞRI TANIMI	3
2.2 AĞRININ SINIFLAMASI.....	3
2.2.1 Kliniğe göre	3
2.2.2 Süresine göre.....	3
2.2.3 Kaynaklandığı bölgeye göre	4
2.2.4 Mekanizmalarına göre	5
2.3 POSTOPERATİF AĞRI TANIMI.....	5
2.4 POSTOPERATİF AĞRIYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	6
2.5 AĞRILI UYARANLAR	6
2.6 AĞRI RESEPTÖRLERİ	7
2.7 NÖROMEDİATÖRLER	8
2.8 AĞRI YOLAKLARI.....	8
2.8.1 Birinci Sıra Nöronlar	9
2.8.2 İkinci Sıra Nöronlar	9
2.8.3 Üçüncü Sıra Nöronlar	11
2.8.4 Ağrılı uyarıları baskılayan inen antinosiseptif yollar (antinosiseptif retikülospinal sistem).....	12
2.9 AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ.....	14
2.9.1 Ağrının modülasyonu	14
2.9.2 Kapı kontrol teorisi.....	17
2.10 POSTOPERATİF AĞRININ POSTOPERATİF SÜRECE ETKİLERİ	17

2.10.1 Solunum sistemine etkiler.....	18
2.10.2 Nöroendokrin sisteme etkiler	18
2.10.3 İmmobilizasyona bağlı etkiler.....	19
2.10.4 Psikolojik etkiler.....	19
2.10.5 Otonom sinir sistemine etkiler	19
2.11 POSTOPERATİF AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	19
2.11.1 Genel Değerlendirme.....	20
2.11.2 Subjektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri	20
2.11.3 Objektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri	23
2.11.4 Ağrı Giderilmesinin Ölçümü	24
2.12 POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ	24
2.12.1 Tedaviye başlama zamanına göre.....	24
2.12.2 Uygulama tekniğine göre.....	24
2.12.3 Kullanılan materyale göre.....	25
2.12.4 Uygulama yoluna göre.....	25
2.13 HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ	26
2.13.1 Program.....	28
2.13.2 Hasta seçimi	28
2.13.3 Analjezik seçimi	28
2.13.4 Doz	28
2.13.5 İstenmeyen yan etkiler	29
2.13.6 Monitörizasyon.....	29
2.14 BUPİVAKAİN (47)	30
2.15 MORFİN.....	31
2.15.1 Opioid reseptörleri.....	31
2.15.2 Absorbsiyon	32
2.15.3 Dağılım	33
2.15.4 Metabolizma (50)	33
2.15.5 İstenmeyen yan etkiler (50)	34
2.16 PARASETAMOL	35
2.16.1 Absorbsiyon	36
2.16.2 Dağılım (56).....	36

2.16.3 Metabolizma (56)	36
2.16.4 Eliminasyon (56)	37
2.16.5 İstenmeyen yan etkiler	37
2.16.6 Doz (59, 60)	38
2.17 ANESTEZİ SONRASI UYANMA VE DERLENME.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1 İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇLAR.....	74
KAYNAKLAR.....	75

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin transaminaz
ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
AST	: Aspartat transaminaz
A-V	: Atriyoventriküler
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CCK	: Kolesistokinin
CGRP	: Kalsitonin gen related peptid
C max	: Doruk plazma konsantrasyonu
COX	: Siklooksijenaz
DAB	: Diastolik arteriyel basınç
DAG	: Diaçilgliserol
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
EtCO ₂	: Solunum sonu karbondioksit basıncı
EtMAC	: Solunum sonu minimum alveoler konsantrasyon
FEV 1	: Birinci dakika zorlu ekspiriyum volümü
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
GABA	: Gamma amino bütirik asit
G6PDH	: Glikoz 6 fosfat dehidrojenaz
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
IP	: İnozitol fosfat
İ.M	: İntramusküler
İ.V	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
LA	: Lokal anestezi
MEAC	: Minimum efektif analjezik konsantrasyonu
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRM	: Nükleus rafe magnus

NSAI	: Non steroid antiinflamatuvar
PaCO ₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO ₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PC	: Fosfatidil kolin
PG	: Prostaglandin
PIP	: Fosfatidil inozitol fosfat
PK	: Protein kinaz
PL	: Fosfolipaz
SAB	: Sistolik arteriyel basınç
SD	: Standart deviasyon
SG	: Substansiya jelatinoza
SS	: Solunum sayısı
SSS	: Santral sinir sistemi
sP	: P maddesi
SpO ₂	: Periferik oksijen satürasyonu
TENS	: Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu
VAS	: Görsel ağrı skalası
VC	: Vital kapasite
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
VRS	: Sözel ağrı skalası
WDR	: Geniş dinamik reseptörler

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Ağrı yolakları.....	13
4.1 Grupların postoperatif SAB değerleri.....	45
4.2 Grupların postoperatif DAB değerleri.....	47
4.3 Grupların postoperatif KAH değerleri.....	49
4.4 Grupların postoperatif solunum sayısı değerleri.....	51
4.5 Grupların postoperatif HKA cihazı ile yapılan istek sayısı değerleri.....	54
4.6 Grupların postoperatif HKA cihazı ile cevaplanan istek sayısı değerleri.....	56
4.7 Grupların postoperatif tüketilen toplam morfin miktarı değerleri.....	58
4.8 Grupların postoperatif VAS değerleri.....	61
4.9 Grupların postoperatif VRS değerleri.....	62

TABLULAR DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
4.1 Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	44
4.2 Grupların postoperatif SAB değerlerinin karşılaştırılması.....	45
4.3 Grupların postoperatif DAB değerlerinin karşılaştırılması	46
4.4 Grupların postoperatif KAH değerlerinin karşılaştırılması.....	48
4.5 Grupların postoperatif SpO ₂ değerlerinin karşılaştırılması	50
4.6 Grupların postoperatif solunum sayısı değerlerinin karşılaştırılması	51
4.7 Grupların postoperatif 0.dk morfin ön yükleme gereksiniminin karşılaştırılması.....	52
4.8 Grupların postoperatif 0.dk morfin ön yükleme miktarının karşılaştırılması..	52
4.9 Grupların postoperatif HKA cihazı ile yapılan istek sayısı değerlerinin karşılaştırılması.....	53
4.10 Grupların postoperatif HKA cihazı ile cevaplanan istek sayısı değerlerinin karşılaştırılması	55
4.11 Grupların postoperatif tüketilen toplam morfin miktarlarının karşılaştırılması	57
4.12 Grupların postoperatif sedasyon değerlerinin karşılaştırılması	59
4.13 Grupların postoperatif VAS değerlerinin karşılaştırılması	60
4.14 Grupların postoperatif VRS değerlerinin karşılaştırılması.....	62
4.15 Grupların postoperatif bulantı değerlerinin karşılaştırılması	63
4.16 Grupların postoperatif kusma değerlerinin karşılaştırılması	64
4.17 Grupların postoperatif kaşıntı değerlerinin karşılaştırılması.....	65
4.18 Grupların postoperatif döküntü değerlerinin karşılaştırılması.....	66
4.19 Grupların postoperatif yapılan antiemetik miktarlarının karşılaştırılması	66

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı şeklidir (1). Tedavisinin de etkin ve hızlı bir şekilde yapılması gerekir. Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, ameliyat sonrası derlenmeyi kolaylaştırmak, hastaya iyi bir konfor sağlamak ve tedavinin istenmeyen yan etkilerinden kaçınmak olmalıdır (2).

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve ilaç kombinasyonlarının kullanılmasına, yeni teknik ve cihazların ya da uygulama sistemlerinin kullanıma geçmesine rağmen, halen bir çok hasta cerrahi sonrasında ağrıları için yetersiz tedavi almaktadır. Yapılan çalışmalar; hastaların ameliyat sonrasında % 30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermektedir (3).

Ameliyat sonrası yetersiz ağrı tedavisi, hastanın iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir etkidir. Yetersiz tedavi; kardiyak, tromboembolik ve pulmoner komplikasyonlara, yoğun bakım ünitesinde veya hastanede kalış süresinin uzamasına, taburculuk sonrası hastaneye geri dönmeye, yaşam kalitesinde azalmaya ve kronik ağrının gelişmesine neden olabilir (1, 2, 3). Dikkatsizce yapılması halinde ise; solunumun baskılanması, santral sinir sisteminin hasarı, sedasyon, dolaşımın baskılanması, bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, uyku bozukluğu ve barsak fonksiyonlarının bozulması gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (1, 2, 3).

Postoperatif ağrı tedavisi genellikle, gerektiği zaman yapılan, aralıklı intramüsküler enjeksiyonlarla sağlanmaya çalışılmaktadır. Ancak bu tedavi şekli, standart doz şemalarına göre uygulandığı ve postoperatif ağrının şiddeti hastalar arasında farklılıklar gösterdiği için klinik uygulamada sıklıkla yetersiz kalmaktadır (2).

Postoperatif ağrının epidemiyolojisi ve patofizyolojisi hakkındaki bilgilerin artmasıyla, bu yöndeki çalışmalar hız kazanmış ve birçok analjezi yöntemi geliştirilmiştir (2, 4, 5). Bunlardan biri olan hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi, hastaların ağrı duyduklarında, programlanmış bir cihaz yardımıyla kendi kendilerine analjezik ilaç uygulayarak ağrı tedavilerini yaptıkları bir yöntemdir (6).

Opioidler, postoperatif ağrı tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar olup, solunum depresyonu, sempatik hiperaktivite, üriner retansiyon, bulantı, kusma, tolerans, direnç, konstipasyon, baş ağrısı, anksiyete, öksürük refleksi depresyonu, ısı regülasyon bozukluğu, ürtiker gibi istenmeyen yan etkilere sahiptirler (2). Opioidlerle beraber NSAİ ilaçlar ve LA kullanılarak bu yan etkilerin en aza indirgenmesi sağlanabilir (1, 2, 3, 4).

Bu çalışmada HKA yöntemiyle postoperatif ağrı tedavisi yapılan spinal cerrahi olgularında peroperatif ve postoperatif kullanılan intravenöz parasetamolün postoperatif morfin tüketimine etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AĞRI TANIMI

Ağrı, Latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek veya potansiyel doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duyuşsal ve emosyonel hoş olmayan bir deneyim, olarak tanımlamaktadır (1, 2, 3, 6).

2.2 AĞRININ SINIFLAMASI

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireylere ve yaşanan ortama göre büyük farklılıklar göstermesi nedeniyle değerlendirilmesi, tedavisi ve standart bir sınıflama yapılabilmesi oldukça zordur. Ağrıyı değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür (1, 2, 3, 6).

2.2.1 Kliniğe göre

a) Fizyolojik ağrı: Doku hasarı yapabilecek şiddete yakın ancak belirgin bir enflamasyon ya da sinir hasarı yapmayan, bası, yanma, sıcak, soğuk şeklinde olan ve algılandıkları derecenin biraz üzerine çıktığında ağrı oluşturan uyarıların neden olduğu bir duyu şeklidir (1).

b) Patolojik ağrı: Enflamasyon veya sinir hasarı sonucu ortaya çıkan ağrıdır (1).

2.2.2 Süresine göre

a) Akut ağrı: Neden olan uyarı ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarı ile aniden başlayan ve yara iyileşmesi sürecinde

giderek azalan ve kaybolan ağrıdır (1). Akut ağrı uyarı işlevi görür ve bir semptomdur (3). Beklenen ve beklenmeyen ağrı olarak ikiye ayrılır.

Beklenen ağrı; önceden tahmin edilen ve koruyucu tedbir alınabilen ağrıdır. Diş çekimi, doğum ve postoperatif ağrı gibi (3).

Beklenmeyen ağrı; kırık, yanık ve travmalarda görülen ağrıdır.

b) Kronik ağrı: Üç aydan daha fazla süreyle devam eden ağrıdır. Başlı başına bir hastalık olarak ele alınabildiği gibi sendrom olarak da değerlendirilmektedir (3).

2.2.3 Kaynaklandığı bölgeye göre

a) Somatik ağrı: İkiye ayrılır;

Yüzeysel somatik ağrı: Cilt, subkütanöz dokular ve muköz membranlardan kaynaklanan, iyi lokalize, keskin, batma, oyulma veya yanma tarzında olan ağrıdır (6).

Derin somatik ağrı: Kas, tendon, eklem veya kemiklerden kaynaklanan, künt, sızlama kalitesinde ve daha az lokalize edilebilen ağrıdır. Uyarının şiddeti ve süresi ağrının lokalizasyonunu etkiler (6).

b) Viseral ağrı: Bir iç organ veya onun kılıfının hastalığı veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrıdır (6). Gerçek viseral ve parietal olarak ikiye ayrılır.

Gerçek viseral ağrı: Genellikle bulantı, kusma, kan basıncı ve kalp hızında değişikliklere neden olan anormal sempatik veya parasempatik aktivite ile birlikte olan, yavaş artan, kolay lokalize edilemeyen, yansıma bölgelerine yayılan, künt, diffüz ve orta hatta olan ağrıdır (6).

Parietal ağrı: Genellikle organ etrafında veya yansıyan uzak bir bölgede bıçaklanma tarzında ve keskin karakterli ağrıdır (6).

Dokuların embriyonik gelişimi, migrasyonu ve afferent uyarı yollarının dağılımına bağlı olarak gerçek viseral ve parietal ağrı, lokalize ve yansıyan olmak üzere ikişer alt gruba daha ayrılır (6).

2.2.4 Mekanizmalarına göre

a) Nosiseptif ağrı: Fیزیopatolojik bazı olayların ve süreçlerin nosiseptörleri uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır (3).

b) Nöropatik ağrı: Periferik sinirlerde, travma veya metabolik hastalık sonucu nosiseptörlerin doğrudan etkilenmesiyle ortaya çıkan; uyuşukluk, yanma, elektrik çarpması, karıncalanma, keçeleşme hissi şeklinde algılanan ağrıdır (3).

c) Deafferentasyon ağrısı: Somatosensoryal uyarıların MSS'deki iletiminin kesilmesiyle ortaya çıkan, yanıcı karakterde olan ve duysal kaybın olduğu bölgede görülen ağrıdır (3).

d) Reaktif ağrı: Nosiseptörlerin uyarılmasıyla, motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu, karşı reaksiyon olarak ortaya çıkan, künt, derin ve sızlayıcı nitelikteki ağrıdır (3).

e) Psikosomatik ağrı: Kronik ağrılı hastanın psişik ya da psikososyal sorunlarını toplumun ilgisini ve dikkatini kendi üzerinde toplamak amacıyla ifade ettiği ağrıdır (3).

2.3 POSTOPERATİF AĞRI TANIMI

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı şeklidir. Kişiyeye özgü olup, çok farklı şiddette olabilir ve

subjektiftir (1, 2). Sıkıntı, distres ve daha az olarak da terleme ve bulantı gibi otonom yanıtlar oluşturabilir. Yapılan çalışmalar, postoperatif hastaların % 30-75 kadarının orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermektedir (3).

2.4 POSTOPERATİF AĞRIYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Postoperatif ağrı ve buna karşı oluşan davranışsal cevap, ağrıyı etkileyen faktörlere bağlı olarak hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bu faktörler:

- Hastanın yaşı, cinsiyeti ve psikolojik durumu,
- Farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler,
- Cerrahinin tipi, yeri, süresi ve diğer özellikleri,
- Postoperatif komplikasyonlar,
- Uygulanan anestezi teknikler
- Postoperatif dönemin niteliği ve kalitesi, olarak sayılabilir (1).

2.5 AĞRILI UYARANLAR

Doğal uyaranların aşırı şiddette ve dokulara zararlı olanları ağrı uyandırmaktadır. Bunlar üç grupta toplanırlar (1):

- 1- Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyaranlar,
- 2- Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
- 3- Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon.

Ağrılı uyaranlar, A-delta ($A\delta$) lifleriyle iletilen hızlı, keskin ve iyi lokalize edilebilen duyu veya C lifleriyle iletilen künt, yavaş başlayan ve iyi lokalize edilemeyen duyu şeklinde algılanır.

Cerrahi müdahale sonrası dokulardaki hasara bağlı oluşan yara, vücut tarafından en kısa sürede kapatılmaya ve dokuların sürekliliği sağlanmaya çalışılır. Bu sürece yara iyileşmesi denir ve enflamasyon, proliferasyon, reparasyon olmak üzere üç faza ayrılır (7).

Enflamasyon fazı; yaraya bağlı olarak 1 ile 5. günler arasında oluşur. Postoperatif ağrı da bu dönemde görülür. İlk olarak yaralı damarlarda

vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma sonucu primer hemostatik tıkaç oluşur. Yara yüzeyindeki trombositler subendotelial kollajene yapışarak kümeleşir. Açığa çıkan vazoaktif maddeler Hageman faktörü aktive eder. Trombosit granülleri boşalarak, serotonin, trombosit kökenli büyüme faktörü, platelet aktive edici faktör, adenozin difosfat ve tromboksan gibi endojen aljezik maddeleri açığa çıkarır ve çökerler (7).

Postoperatif ağrının mekanizmasında;

- İnsizyon ile damar kesisi,
- Dokulardaki basıya bağlı staz ve ödem,
- Sinir kesisine bağlı nöropati,
- Kas ve eklem gerilmesi rol oynamaktadır.

Postoperatif ağrı, somatik ve visseral ağrının kombinasyonu olup periferik nosiseptif mekanizma ile algılanır. Doku hasarı ile oluşan uyarılar periferik sinir iletimi (A δ ve C) yoluyla yapılır. Cilt afferentleri insizyon ile, kas afferentleri insizyon veya traksiyon (ekartman) ile visseral afferentler ise diatermi, traksiyon veya organ distansiyonu ile aktive edilir.

2.6 AĞRI RESEPTÖRLERİ

Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir uçları olup, vücuttan salgılanan ve nöromediatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılabilirler.

- a. Mekanoreseptör (dokunma ve hareket),
- b. Termoreseptör (ısı değişiklikleri),
- c. Nosiseptör (kimyasal, mekanik ve termal uyarı) olarak üç grupta toplanabilir.

Nosiseptörler; primer afferent sinir uçlarında, doku hasarıyla oluşan stimuluslara duyarlı olan nörolojik reseptörlerdir (8, 9). Nosiseptörler cilt, subkütanöz yapılar, periost, eklemler, kaslar ve viseral dokularda bulunurlar. Bazıları tek tip stimulusla (yüksek eşikli mekanoseptörler), bazıları ise birden fazla tip stimulusla (polimodal nosiseptörler) uyarılır (8, 9, 10). Normal şartlarda uyarılması çok zor olan ve sessiz "silent" nosiseptör adını alan bir grup ise, enflamasyon gibi bir

etki ile duyarlılaşır ve kolaylıkla uyarılacak hale gelir (11, 12). Nöreseptörlerin aktivasyonu stimulusun şiddeti veya frekansı ile orantılıdır.

2.7 NÖROMEDİATÖRLER

Nöromediatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler:

- 1- Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, **glutamik asit**, aspartik asit).
- 2- Amin yapısında olanlar (Dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin).
- 3- Peptid yapısında olanlar (**P maddesi**, **kalsitonin gene related peptid (CGRP)**, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), endojen opioid peptidler, somatostatin) (1).

Endojen opioid peptidler: Opioidlere spesifik reseptörlere bağlanan özel endojen maddeler olup üç peptid sisteminin varlığı ortaya konmuştur (2).

- 1- Pro-enkefalin A sistemi: Delta ve mü reseptörlerini uyarırlar.
- 2- Pro-enkefalin B (Prodinorfin) sistemi: Kappa reseptörlerini uyarırlar.
- 3- Endorfinler (Endojen morfinler): Mü reseptörlerini uyarırlar.

Bu nöromediatörlerin dokulardaki dağılımı ise şöyledir:

Primer afferent terminallerde; VIP, somatostatin ve P maddesi, İnternöronlarda; GABA, asetilkolin, **P maddesi**, somatostatin, enkefalin, İnen kontrol sisteminde; Noradrenalin, **serotonin**, dopamin, **enkefalin**.

2.8 AĞRI YOLAKLARI

Ağrı olayı, ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Genellikle ağrının kaba şekilde algılanması uyarı hipotalamusa geldiğinde, tam algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır. Doku hasarı ile ağrı algılanması arasında oluşan karmaşık bir dizi elektrokimyasal olayların tümüne birden nöresepsiyon denir (2, 8). Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan nöresepsiyon 4 fizyolojik olayı içerir:

- 1- Transdüksiyon; periferdeki sensoryal sinir uçlarında ağrılı uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.
- 2- Transmisyon; ilgili yapılarıdaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir.

3- Modülasyon; spinal kordda transmisyon iletisinin inen nöral yollar ile azaltılmasıdır.

4- Persepsiyon; transdüksiyon, transmisyon ve modülasyon ile subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özelliklerin etkileşmesi sonucu üst merkezlerde ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır.

Ağrı, periferden serebral kortekse ağırlı uyarıları taşıyan üç nöronlu yollardan taşınır.

2.8.1 Birinci Sıra Nöronlar

Primer afferent nöronların hücre gövdeleri, spinal köklerin dorsal kök ganglionunu veya trigeminal ganglion gibi kafa çiftlerinin sensoryal ganglionlarını biçimlendirir. Nosiseptif iletici A δ ve C lifleri ile posterior kökten spinal korda ulaşır (6). Nadiren bazı anatomik varyasyonlarda lifler anterior köke uzanır veya doğrudan anteriordan spinal korda ulaşabilir (8, 9, 10).

Periferik sinirler A (alt grupları; A α , A β , A γ ve A δ), B ve C olarak sınıflandırılmıştır. Bunlardan A ve B lifleri miyelinli, C lifleri ise miyelinsizdir. Nosiseptörler A δ ve C liflerinin uçlarıdır ve nosiseptif bilgiyi spinal korda taşırlar. Miyelinli ince A δ liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre mekanik veya termal nosiseptör adını alır ve keskin, iğneleyici, iyi lokalize edilen karakterde ağrı oluşur (8, 9). Bu nosiseptörlerden kalkan afferent sinyaller 5-30 m / sn hızla iletilir. Miyelinsiz C liflerinin uçları olan polimodal nosiseptörler şiddetli mekanik kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olur, yavaş iletici hızı ile (0.5-2 m / sn) künt, yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluşturur.

2.8.2 İkinci Sıra Nöronlar

Birinci sıra nöronlar spinal korda girerken kalınlıklarına göre ayrılırlar, kalın miyelinli lifler mediale, ince miyelinsiz lifler ise laterale toplanırlar. Birinci sıra nöronlar genelde ikinci sıra nöronlarıyla internöronal nöronlar aracılığı ile iletişim kurarlar.

Dorsal boynuzda 3 grup hücre vardır (2, 8, 9, 13):

a. Nosiseptif iletinin üst merkezlere aktarımını sağlayan **projeksiyon nöronları**,

b. Nosiseptif iletiyi projeksiyon ve diğer ara nöronlara aktaran **eksitatör ara nöronlar**,

c. Nosiseptif iletiyi baskılayan **inhibitör ara nöronlar**.

Spinal kord arka boynuzu laminer bir yapıya sahiptir. Bu yapının hücresel mimarisi, ilk kez Rexed tarafından ortaya atılan ve 10 adet olan, laminalar ile tanımlanmıştır (8, 9, 13). Buna göre; lamina I'den VI'ya dorsal boynuz, lamina VII'den IX'a ventral boynuz oluşur ve lamina X ise spinal kordun santral kanalının çevresini saran hücreleri içerir. Ağrı iletiminde dorsal boynuzun lamina I kısmını oluşturan ve marjinal zone adını alan bölüm ile lamina II'yi oluşturan ve iç ve dış olarak iki kısma ayrılan substansia jelatinozanın önemli rolü vardır.

Dorsal boynuz, tüm afferent nöral aktiviteyi alır ve asendan ve desendan nöral yollarla ağrı modülasyonunun esas bölgesidir. İkinci sıra nöronları nosiseptif-spesifik veya "wide dynamic range" (WDR) nöronlarıdır (6).

a) Nosiseptif-spesifik nöronlar, sadece ağırlı uyarılarla ilgilidir. Somatotropik şekilde düzenlenmiş olarak lamina I'de bulunurlar ve ayrı somatik algılayıcı alanları vardır. Normalde sessizdirler ve sadece yüksek eşikli ağırlı uyarılara yanıt verirler. Şiddeti ayırtma özellikleri çok zayıftır (6).

Nosiseptif C liflerinin çoğu lamina I, II ve daha az olarak lamina V'deki ikinci sıra nöronlarına kollateraller gönderir veya orada sonlanırlar (6).

Buna karşılık nosiseptif A δ lifleri esas olarak lamina I, V ve daha az olarak lamina X'da sinaps yaparlar (6).

b) WDR nöronları, A β , A δ ve C liflerinden ağırlı uyarılar yanında ağırlı olmayan afferent uyarıları da alırlar. Arka boynuzdaki en sık rastlanan hücre tipi olup, lamina V'de daha yaygın şekilde bulunur. Tekrarlayan uyarılarda stimulus şiddeti aynı kalsa da, ateşleme hızını eksponansiyel şekilde, dereceli bir tarzda ("wind-up") arttırırlar. Reseptif alanları da nosiseptif-spesifik nöronlara göre daha geniştir (6).

Nosiseptif İletinin Seyrettiği Çıkan Nosiseptif Yollar

Ağrı iletimi temel olarak spinal kordun anterolateral kadrından yapılmaktadır (1, 3, 5, 6). En önemli anterolateral nosiseptif ileti yolu spinotalamik yoldur. Diğer anterolateral yollar; spinoretiküler yol, spinomezensefalik yol, ventral spinotalamik yol, dorsal kolon postsinaptik spinomedüller sistem ve propriospinal multisinaptik çıkan sistemdir (8, 9, 13, 14).

2.8.3 Üçüncü Sıra Nöronlar

Üçüncü sıra nöronları retiküler formasyon, hipotalamus ve talamusda bulunur.

Retiküler formasyon, motor, sensoryal ve otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. Retiküler formasyonun ağrının affektif / motivasyonel bileşeni ve ağrıya yanıt olarak motor ve otonomik davranışlar ile ilgili olduğu sanılmaktadır (8, 9).

Hipotalamus, otonomik sinir sistemi düzenleyicisi olarak, ağrı dahil her türlü uyarının otonomik ve nöroendokrin cevabını yönetir. Limbik sistem ağrı algılamasında affektif / motivasyonel bileşenle ilişkilidir (15, 16).

Lateral talamik nukleuslar primer somatik duyuşal kortekse projeksiyon yaparken, intralaminar ve medial nukleuslar anterior singulat girusa projeksiyon yapar ve ağrının acı çekme ve duyuşal komponentlerinden sorumlu olup ağrıya karşı genel farkındalık (auros) ve motor yanıtla ilişkilidir (8, 14).

Ağrının persepsiyonu ve lokalizasyonu kortekste olur. Kortekste ağrı ile ilgili bölümler:

- 1. ve 2. duyuşal alanlar,
- Frontal lobun özellikle 9. ve 12. alanları,
- Posterior parietal bölgeler,
- Bu bölümleri birbirine bağlayan assosiyasyon lifleridir.

Birinci duyuşal alan (postsantral girus) ağrının diskriminatif boyutu ile ilgilidir. Posterior parietal ve frontal (9. ve 12. alan) bölgeler ise ağrının sembolizasyonu ile ilgilidir. Frontal lobun 9. ve 12. alanları ile talamus arasındaki

ilişkilerin kesilmesi halinde ağrılı uyaranlar yine algılanabildiği halde, kişi bunlardan yakınmaz ve ağrı ile birlikte görülen affektif reaksiyonlar ortadan kalkar. Beraberinde şiddetli kişilik değişiklikleri görülür. Ağrı olayında özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir (8, 9, 14).

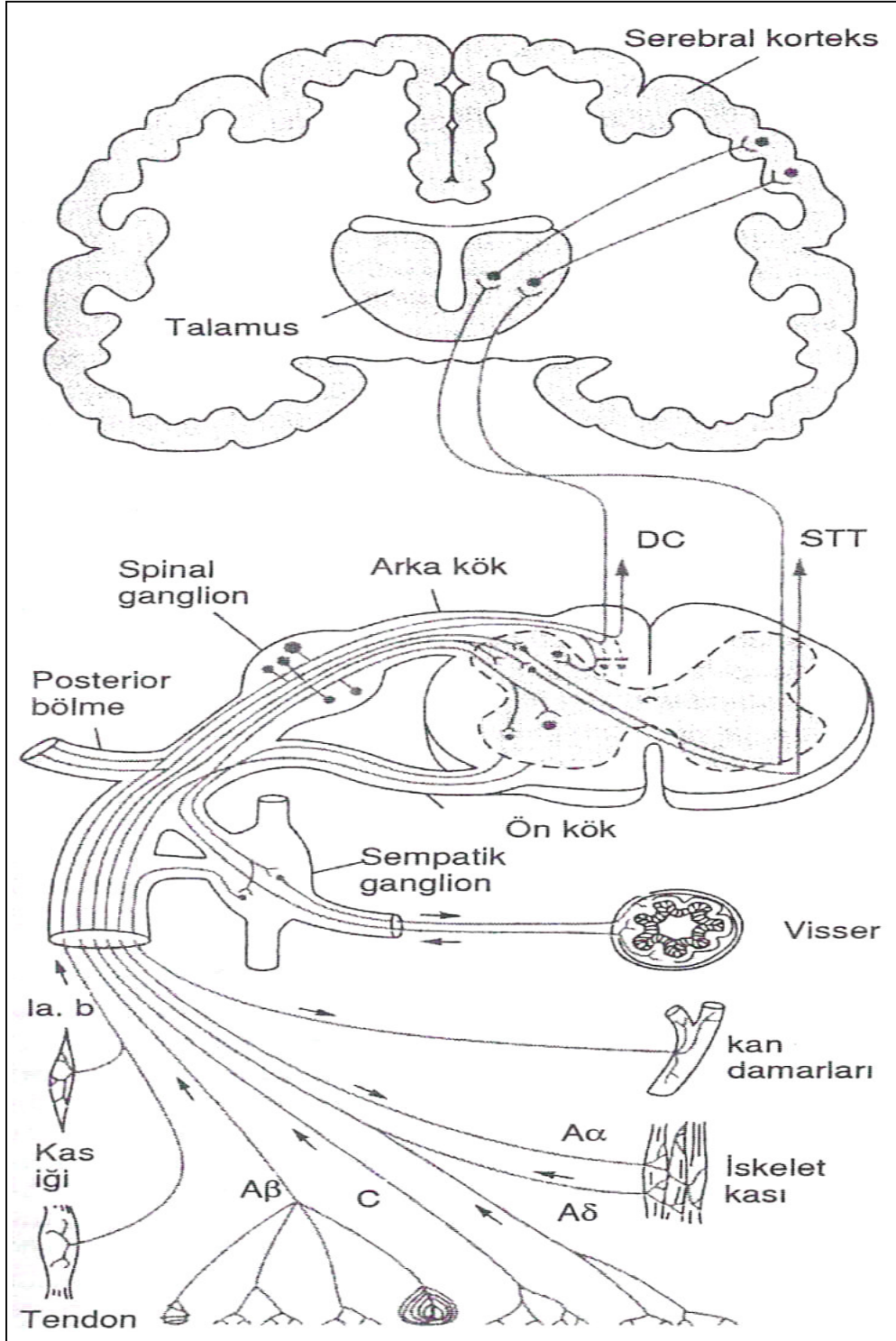
2.8.4 Ağrılı uyarıları baskılayan inen antinosiseptif yollar (antinosiseptif retikülospinal sistem)

Ağrının supraspinal kontrolünden sorumlu olup, SG'daki enkefalinergic ara nöronlarla sinaps yapar ve onları uyarır. Bu yollar:

a) Mezensefalonda, periaqueductal gri maddeden başlayarak, bulbustaki retiküler formasyonda sinaps yapar ve m. spinalis arka boynuzuna gider.

b) Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, m. spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenergik nitelikteki liflerdir.

Bu yolların başlangıcında bulunan opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilebilir. Monoaminergic ve enkefalinergic antinosiseptif etkiler, hücresel düzeyde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde, K^+ membran iletkenliğini artırarak ve hiperpolarizasyon meydana getirerek ortaya çıkar. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok monoaminergic nörotransmitterler, GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile meydana getirilmektedir (8, 9).



Şekil 2.1 Ağrı Yolakları (6).

2.9 AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

Doku hasarı ile ağrı algılaması arasında oluşan karmaşık bir dizi elektrokimyasal olayların tümüne birden nosisepsiyon denir (2, 8). Nosiseptörler, primer afferent sinir uçlarında doku hasarıyla oluşan stimullara duyarlı olan nörolojik reseptörlerdir.

2.9.1 Ağrının modülasyonu

Ağrının modülasyonu, periferik veya santral olarak, nosiseptörde, spinal kordda ve supraspinal yapılarda olabilir (6). Bu modülasyon ağrıyı baskılayabilir ya da arttırabilir.

a) Periferik modülasyon, nosiseptörler ve nöronlarında tekrarlayan uyarıyı takiben sensitizasyon olarak gözlenir (6). Sensitizasyon, ağrılı uyarıya artmış yanıt olarak veya yeni kazanılmış yanıt verme durumu olarak ortaya çıkabilir.

Prostaglandinler, doku hasarını takiben fosfolipaz C 'nin hücre membranlarından salınan fosfolipidlere etkisi ile oluşur ve daha sonra araşidonik asiti oluşturur. Siklooksijenaz yolağı (COX) araşidonik asiti endoperoksitlere dönüştürür. Endoperoksitler de prostasiklin ve prostaglandin E2 (PG E2)'ye dönüştürülür. PG E2 serbest sinir uçlarını direkt olarak aktive ederken, prostasiklin bradikininle oluşan ödemi potansiyalize eder. Lipoksijenaz yolağı araşidonik asiti hidroperoksi bileşiklerine dönüştürür. Hidroperoksi bileşikleri de daha sonra lökotrienlere dönüştürülürler. Asetil salisilik asit, asetaminofen ve non steroid anti-inflamatuar (NSAİ) ajanlar COX inhibisyonu ile analjezi oluştururlar (6).

b) Santral modülasyon, spinal kordda ve supraspinal yapılarda **fasilitasyon** veya **inhibisyon** şeklinde olabilir (6).

Fasilitasyon; spinal korddaki santral fasilitasyondan üç mekanizma sorumludur:

1- İkinci sıra nöronlarının kurulma (wind-up) ve sensitizasyonu. Aynı tekrarlayan uyarı ile WDR nöronları deşarj frekanslarını artırır ve afferent C lifleriyle input sonlandıktan sonra da uzun süreli deşarj gösterirler.

2- Reseptör alanın genişlemesi. Dorsal boynuz nöronları reseptif alanlarını genişletirler ve yakındaki nöronlar da daha önce yanıt vermedikleri uyarıya (ağrılı olan ve olmayan) yanıt verir hale gelir.

3- Fleksiyon reflekslerinin hipereksitabilitesi. Hem ipsilateral hem kontrlateral olarak fleksiyon reflekslerinde artış görülür.

Santral fasilitasyonun nörokimyasal mediatörleri arasında sP, CGRP, VIP, kolesistokinin (CCK), angiotensin, galanin, L-glutamat ve L-aspartat bulunur. Glutamat ve aspartat, N-metil D-aspartat (NMDA) ve NMDA olmayan reseptör mekanizmalarının aktivasyonu yolu ile santral sensitizasyonun indüksiyon ve idamesinden büyük oranda sorumludurlar. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, spinal nöronlarda intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu artırarak fosfolipaz C (PL C)'yi aktive eder. Artmış intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu fosfolipaz A2 (PL A2)'yi aktive ederek, fosfatidilkolinin (PC) araşidonik asite dönüşümünü katalizler ve prostaglandinlerin oluşumunu indükler. Fosfolipaz C, fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat(PIP 2)'in inozitol trifosfat (IP 3) ve diaçilgliserol (DAG) oluşturmak üzere hidrolizini katalizler. IP 3 ikincil mesajcı olarak fonksiyon yapar. DAG ise protein kinaz C (PK C)'yi aktive eder (6). NMDA reseptörlerinin aktivasyonu aynı zamanda nitrik oksit sentetazı da indükler ve sonuçta nitrik oksit oluşur.

Hem prostaglandinler hem de nitrik oksit spinal kordda eksitator amino asitlerin salınımını kolaylaştırır. Bu nedenle asetil salisilik asit ve NSAİ ilaçlar gibi COX inhibitörleri, spinal kordda önemli analjezik etki göstermektedirler (6).

İnhibisyon; spinal kordda nosiseptif inputun transmisyonu, kordun kendi içinde **segmental** aktivite ve **supraspinal** merkezlerden desendan nöral aktivite ile inhibe edilir.

Segmental inhibisyon: Epikritik duyuyu alan kalın afferent liflerin aktivasyonu, WDR nöronlarını ve spinotalamik traktus aktivitesini inhibe eder.

Komşu olmayan bölgelerdeki noksius uyarının aktivasyonu, diğer seviyelerdeki WDR nöronlarını inhibe eder.

Glisin ve γ -aminobütirik asit (GABA), spinal kordda ağrının segmental inhibisyonunda önemli rol oynamaktadır (6). Glisin ve GABA'nın antagonize edilmesi, WDR nöronlarının fasilitasyonuna neden olarak, allodinia ve hiperestezi oluşturmaktadır.

Supraspinal inhibisyon: Çeşitli supraspinal yapılar (periakuaduktal gri bölge, nukleus rafe magnus (NRM) ve retiküler formasyon), dorsal boynuzda ağrıyı inhibe etmek için spinal korddan aşağı lifler gönderirler.

Periakuaduktal gri maddenin stimulasyonu yaygın analjezi oluşturur (6).

Bu traktuslardaki aksonlar, presinaptik olarak primer afferent nöronlar ve postsinaptik olarak da ikinci sıra nöronları (veya internöronlar) üzerinde etki gösterirler.

Bu yollar antinosiseptif etkilerini $\alpha 2$ adrenerjik, serotonerjik ve opioid reseptör (μ , δ , κ) mekanizmaları ile oluştururlar.

Antidepresan monoaminler, katekolamin ve serotoninin geri alımını bloke ederek analjezik etki göstermektedir (6). Bu reseptörlerdeki uyarılma (bunlar aynı zamanda G proteini ile de eşleşmiştir), sekonder intrasellüler mesajcıyı aktive eder. K^+ kanallarını açar ve intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki artışı inhibe eder.

İnhibitör adrenerjik yollar, periakuaduktal gri bölge ve retiküler formasyondan kaynaklanır (6). Norepinefrin, presinaptik veya postsinaptik $\alpha 2$ reseptör aktivasyonu ile inhibisyon yapar. Periakuaduktal gri bölgeden inen inhibisyonun bir kısmı önce NRM'a ve meduller retiküler formasyona iletilir. NRM'dan gelen serotonerjik lifler inhibisyonu, dorsolateral funikulus aracılığı ile, dorsal boynuz nöronlarına iletirler.

Endojen opiat sistemi (NRM ve retiküler formasyon); metionin enkefalin, lösin enkefalin ve β endorfin aracılığı ile etki gösterir ve naloksonla antagonize edilir (6). Bu opioidler presinaptik etki ile primer afferent nöronları hiperpolarize ederek sP'nin salınımını inhibe ederler. Aynı zamanda postsinaptik inhibisyon da yapmaktadırlar. Ekzojen opioidler, daha çok postsinaptik olarak, ikinci sıra nöronlar veya substansia jelatinozadaki internöronlar üzerinde etki gösterirler.

2.9.2 Kapı kontrol teorisi

Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan ve 1980'lerde yeniden genişletilen Kapı Kontrol Teorisi; ağrılı uyarının spinal kordda kontrolü ve buradan üst merkezlere geçişi konusunda bugün de geçerliliğini sürdüren bir teoridir. Buna göre ağrılı uyarılar, ağrı şeklinde algılanmadan önce bir kapı kontrol mekanizması ile düzenlenmekte (modüle edilmekte)'dir (2, 8, 9, 13, 14).

Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları, spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmak için, Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir (2, 8, 9, 13). 1, 2 ve 5. laminalar, kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanlardır. 1. ve 2. laminalardaki küçük hücreler SG'yi oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. SG hücreleri 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedir. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensorial bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan Transmission (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Kalın lifler (A β) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A δ ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmakta (kapıyı açmakta) dır (2, 8, 9, 13, 14).

SG modülasyonundan geçen afferent uyarılarla inen uyarıların kombinasyonu, T hücrelerinden geçecek uyarı miktarını düzenlemektedir. Bu geçiş kritik düzeyi aştığında, beyin aksiyon mekanizmaları uyarılarak, ağrı hissi ile birlikte onu izleyen refleksler, davranış biçimi ve istemli hareketler ortaya çıkmaktadır (1).

2.10 POSTOPERATİF AĞRININ POSTOPERATİF SÜRECE ETKİLERİ

Yetersiz ağrı tedavisi, hastanın iyileşmesini olumsuz etkileyen önemli bir faktör olup, ameliyat sonrası dönemde, daha uzun süre hastanede kalmasını gerektirecek komplikasyonları da ortaya çıkarır (17). Yetersiz tedavi hastadan, doktordan ya da izlenen tedavi protokolünden kaynaklanmaktadır.

Yetersiz ağrı tedavisinin nedenleri:

- Hastanın analjezik gereksinimindeki değişiklikler,
- İlaçların kan düzeyindeki dalgalanmalar,

- Hastanın ağrısı cerrahi işlemin kaçınılmaz sonucu olarak görmesi,
- Ağrı değerlendirmede ideal bir ölçüm metodunun olmaması,
- Değerlendirmelerin hasta kartına veya hemşire dosyasına işlenmeyişi,
- Yetersiz tedaviyi saptayacak uzman hekim veya hemşirenin olmamasıdır.

Postoperatif ağrının patofizyolojik sürecinde; nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir aktivitesi değişikliği ile birlikte birçok sistemin rolü vardır (18). Tedavi edilemeyen ciddi postoperatif ağrı nedeniyle oluşabilen komplikasyonları 5 grupta toplayabiliriz:

2.10.1 Solunum sistemine etkiler

Vital kapasitede (VC), birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV1) ve fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelettazi sıklığında artış görülür. Solunum sistemindeki değişiklikler, ameliyattan sonraki 1.-2. günde çok belirgin olup, yavaş yavaş iyileşerek 7-10 gün içinde ameliyattan önceki düzeyine döner. Bu nedenle erken postoperatif dönemde, solunum fonksiyon testleri analjezinin yeterliliğini değerlendirmede duyarlı bir yöntemdir.

2.10.2 Nöroendokrin sisteme etkiler

Plazma katekolamin, kortizol, glukagon ve büyüme hormonu düzeyleri normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik damar direnci, kalp yükü, miyokardın oksijen tüketimi artar. Bu durum özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır. Yetersiz ağrı kontrolü, kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine yol açar. Miyokard infarktüsü riski, ameliyat sonrası erken dönemde, geç döneme oranla daha fazladır. Alt ekstremitte kan akımındaki azalmaya bağlı olarak, derin ven trombozu riski artar. Gastrointestinal motilite ve splanknik dolaşım azalır.

2.10.3 İmmobilizasyona bağlı etkiler

Erken ayağa kalmayı engelleyen şiddetli ağrı, hareketliliği azaltıp, tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Trombüs, pulmoner emboli ve dekübitus ülserleri daha sık görülür.

2.10.4 Psikolojik etkiler

Postoperatif ağrının artmasına veya azalmasına, korku, endişe, kontrol kaybı duygusu, izolasyon, normal sosyal destek korkusu, ağrıya karşı verilen ailevi ve kültürel yanıt, daha önceki kişisel ağrı deneyimi gibi faktörler etki eder. Anksiyete, ameliyat sonrası ağrı korkusu, ölüm korkusu, depresyon görülür. İletişim önemlidir.

2.10.5 Otonom sinir sistemine etkiler

Terleme, bulantı görülür.

2.11 POSTOPERATİF AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ağrı subjektif bir deneyimdir ve psikolojik, kültürel ve diğer değişkenlerden etkilenir, bu nedenle değerlendirilmesi zordur. Tanı ve tedavinin doğru yönlendirilmesinde en önemli koşul, ağrının doğru değerlendirilmesidir (19, 20). Hastanın daha önceki ağrı deneyimleri, cinsi, yaşı, etnik geçmişi de, ağrı değerlendirmesinde farklı sonuca ulaşmamıza neden olur (19, 20, 21). Ağrıya karşı oluşan davranışsal yanıt nedeniyle postoperatif ağrı değerlendirmesi, sık aralıklarla hem istirahatte hem de hareket halinde yapılmalıdır. Böylece, yapılan analjezik tedavinin etkinliği ve olası yan etkiler daha çabuk belirlenmiş olur. Genel olarak, erken postoperatif dönemde (ilk 6 saat) iki saatte bir, 24. saate kadar 4 saatte bir, ikinci 24 saatte 6 saatte bir değerlendirme önerilmektedir (19, 20, 21, 22, 23). İdeal bir postoperatif ağrı değerlendirmesi için:

- 1- Hasta değerlendirmeye aktif katılmalı,
- 2- Ağrı düzenli olarak sorgulanmalı,

- 3- Hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli,
- 4- Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış, yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı,
- 5- Kötü ya da yüksek ağrı skorları başarısızlık nedeni olarak ele alınmalı ve ağrı tedavisi gözden geçirilmelidir (23).

Ağrı değerlendirmesinde net tanımlamalar gereklidir. Ağrı, doku hasarı, vücut reaksiyonu ya da emosyonel reaksiyon açısından tarif edilebilir. Hafif, orta, şiddetli gibi tanımlayıcı skalalar veya verbal sayısal skalalar tatmin edici değildirler.

2.11.1 Genel Değerlendirme

Öncelikle ayrıntılı hikaye ve fizik muayene, daha önceki tıbbi muayene ve tedavilerin gözden geçirilmesi, psikolojik ve sosyolojik değerlendirme ağrının değerlendirilmesinde temel kuraldır. Hastayla ilk görüşme hem değerlendirme hem de hekimin hastada yaratacağı güven duygusu bakımından çok önemlidir. Hikayede ağrının niteliği, süresi, başlangıcı, vücut fonksiyonlarına ve sosyal aktivitesine etkileri ile yapılan tedaviler öğrenilir. Fizik muayenede kas iskelet ve sinir sistemi bulguları araştırılır.

2.11.2 Subjektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Ağrının kendisini ölçmeye yöneliktir. Hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. Ağrı duyusunun doğrudan ölçümünde kullanılırlar (sıralı, sayısal, sözlü tariflerde) (20).

A. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

a) Sözel Tarif Skalaları (Verbal Descriptor Scales; VDS)

Kategori Skalası: Ağrının şiddeti, hafiften dayanılmaz dereceye kadar "Şiddetli-Orta-Hafif-Yok" gibi 4 kategoriye ayrılır. Hasta durumuna en uygun olan kategoriye seçer (19, 20, 21, 22, 23).

Sözel Değerlendirme Skalası (Verbal Rating Scale; VRS): Hem ağrının tanımı hem de ağrının şiddeti ve değişkenliklerin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Skala ağrının şiddetine göre sıralanmıştır.

- O: Hiç ağrı yok
- 1 : Hafif ağrı
- 2 : Orta şiddette ağrı
- 3 : Şiddetli ağrı
- 4 : Çok şiddetli ağrı
- 5 : Dayanılmaz ağrı

Ağrının çok yönlü değerlendirmesi açısından başarılıdır. Ancak kişisel faktörlerden etkilenir (20, 21, 22, 23).

b) Sayısal Değerlendirme Skalası (Numerical Rating Scale; NRS): Ağrının şiddetini değerlendirmeye yöneliktir ve sayılar ile açıklanmasını sağlar. Skalalar ağrı yokluğu (0) ile dayanılmaz ağrı (10-100 vb. gibi) düzeyi arasında gösterir. Sayısal skalalar ölçümlerde hassasiyet artışını, hastalar tarafından ağrı şiddeti tanımının kolaylaştırılmasını, skorlama ve kayıta kolaylığı sağladıkları, tavan ve taban etkisini değerlendirmesinde yararlı oldukları için daha çok benimsenmektedir. Genellikle 0-10 'u içeren 11 nokta skalaları kullanılmaktadır (21, 22, 23).

c) Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale; VAS): Hem ağrının şiddetini, hem de ağrının geçmesini ölçmek için kullanılır. Özellikle, tedaviye yanıtları belirlemede kullanışlıdır. Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; "Ağrı Yok" ile başlayıp "Dayanılmaz Ağrı" ile biten bir cetveldir. Bu cetvel sadece iki ucu yazılı olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, cetvel üzerine konulmuş tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. VAS çocuklarda yaşlılara göre daha güvenilir bir ağrı değerlendirme ölçütüdür (19, 20, 21, 22, 23).

d) Analog Renkli Devamlı Skala (Analog Chromatic Continuous Scale; ACCS): VAS cetveline benzer bir skaladır. Skalanın bir yüzünde 100 mm'lik cetvel

diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar tetrici renk değişikliği olan şerit vardır. Çocuklarda etkili olarak kullanılmaktadır (24, 25, 26).

e) Yüz ifadesi Skalası (Pace Scale;PS): Bu skala, lisan ve mental kapasite yetersizliklerinde, daha çok da çocuklarda kullanıma uygundur (24, 25, 26, 27).

f) Dermatomal Ağrı Çizimi: Vücudun ön, arka ve oblik olarak çizilip dermatomlara ayrılmış olarak bulunduğu kart şeklindedir (21, 22).

B. Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

a) McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire; MPQ): Sensoriyal (zonklayıcı, batıcı, keskin gibi), duygusal (dehşetli, bezdirici, öldürücü gibi) ve değersel (can sıkıcı, berbat, dayanılmaz ağrı) terimler ile birlikte ağrının şiddeti, yerleşimi ve zamansal seyri değerlendirilmektedir. MPQ'da; ağrı şiddeti, seçilen kelimenin miktarı ve ağrı şiddeti skorunun tamamı kriter olarak alınmaktadır. Ağrı şiddeti skoru; 0 ağrısız ile 5 dayanılmaz ağrı sınırları arasında değerlendirilir. MPQ, subjektif ağrı ölçümünde yeterli güvenilirlik ve geçerliliğe sahiptir. Daha çok kronik ağrı sendromlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Bazı merkezlerde postoperatif ağrı değerlendirmesi için kısaltılmış formu (short-MPQ) tercih edilmektedir (20, 21, 22, 28).

b) Dartmouth Ağrı Anketi (Dartmouth Pain Questionnaire; DPQ): MPQ'yu tamamlayan bir skala olup ağrı kalitesinin değerlendirilmesi de eklenmiştir (20).

c) Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial Pain Assessment Card; MPAC): VAS 'ın biraz daha detaylı şeklidir. MPAC, ağrı, ağrı giderilmesi, ruh hali ve ağrı şiddetinin hızla değerlendirilmesinde kullanılır (20, 21, 22).

d) Ağrı Algılama Profili (Pain Perception Profile; PPP): MPQ'ya göre daha kısa bir yöntemdir. VAS 'a göre daha geçerli ve güvenilir veriler sağlamaktadır (21, 22).

e) Karşıt Yöntem Karşılaştırılması (Cross-Modality Matching; CMM): Hem deneysel hem de klinik olarak kıyaslamaların yapıldığı doğru orantılı skala yöntemidir.

2.11.3 Objektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Objektif ve izleme dayalı yöntemlerdir. Elde edilen değerler birbiri ile karşılaştırılabilir. Daha inanılır sonuçlar vermesi yanında konuşması yetersiz mental yetersizliği olan yetişkin ve çocuklarda da kullanılabilir (20, 21, 22).

a) Davranışsal Ölçümler: Ağrı, yüzün ekşitilmesi, ses çıkartılması, hareketsizleşme, yalama, sürtünme gibi klasikleşmiş davranışlara neden olmaktadır. Ağrılı uyarılar ile oluşan yüz ifadeleri, fotoğraflanıp analiz edilerek objektif değerlendirmeye alınmaktadır (20, 21, 22).

b) Fizyolojik ve Biyokimyasal Ölçümler: Kalp hızı, deri iletkenliği ve ısı gibi otonomik ölçümler ağrılı uyarılar ile uyumlu değişme göstermektedir. Ağrılı uyarılar fizyolojik fonksiyonları da sekonder olarak etkilemektedir. Örneğin, torasik ve üst abdominal cerrahi sonrasında hasarlı kısmın ağrısı nedeniyle, inspirasyon azalır, ventilasyon yüzeyleşir ve PaCO₂ yükselip PaO₂ düşer. Buna bağlı olarak gelişen yüzeyel solunum artışı, PaO₂'yi artırmadığı gibi PaCO₂'nin de düşmesi ile sonuçlanır (20, 21, 22). Akut ağrı, plazma katekolamin (adrenalin, noradrenalin ve serotonin), kortizol ve antidiüretik hormon düzeylerinde artışa, bunun yanında beyin, kan ve BOS'ta ki endojen opioidlerin düzeyinin değişmesine neden olur (20, 21, 22).

c) Nörofarmakolojik Yöntemler: Ağrı ile plazma β endorfin düzeyi arasında ters orantı vardır. Plazma β endorfin düzeyi, cilt ısısındaki değişiklikler,

EMG, sinir iletim hızları, uyarılmış yanıtlar, özel mikrografi ve tomografi ölçümleri kullanılmaktadır (20).

d) Elektroensefalografik Değerlendirme: Kısa süreli ağırlı uyarın, basit iki katlı oksipitofrontal elektroensefalografide, saptanabilir uyarılmış potansiyel oluşturur. Kortikal sapmaların yüksekliği uyarının şiddetiyle doğru orantılıdır.

2.11.4 Ağrı Giderilmesinin Ölçümü

Ağrı Giderilmesi Skalası (Pain Relief Scale; PRS): Tedavi sonunda ağrının azalması beklenenlerde kullanılır. Burada değişken olarak önceki değerlendirme sonucu esas alınmaktadır. Tedavi yöntemlerinin kıyaslanmasında kullanılabilir (20,21,22).

2.12 POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik imkanlar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınarak yöntem belirlenmeye çalışılır (1).

2.12.1 Tedaviye başlama zamanına göre

- 1- Preoperatif veya preinsizyonel (preemptif),
- 2- İnteroperatif veya postinsizyonel (preventif),
- 3- Postoperatif olarak ayrılabilir.

2.12.2 Uygulama tekniğine göre

- 1- Topikal,
- 2- İntermitan boluslar,
- 3- Sürekli infüzyon,

4- Hasta kontrollü analjezi, olarak ayrılabilir.

2.12.3 Kullanılan materyale göre

a) Postoperatif ağrının farmakolojik tedavisinde dört ilaç grubu kullanılmaktadır (2, 3).

- Opioidler (morfin, fentanil, alfentanil, sufentanil, meperidin, tramadol...),
- Nonopioid analjezikler (parasetamol, asetil salisilik asit, metamizol ve NSAİ ilaçlar...),
- Lokal anesteziyelere (lidokain, prilokain, bupivakain, ropivakain, levobupivakain...),
- İkincil analjezik etkili ilaçlar (nöroleptikler, sedatif-hipnotik ve anksiyolitikler, NMDA reseptör antagonistleri, Ca⁺⁺ kanal blokerleri, kortikosteroidler, α₂ agonistler, psikostimülanlar, neostigmin, ondansetron, magnezyum...).

b) Postoperatif ağrının farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri:

- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur
- Psikolojik yöntemler (süreç hakkında bilgi verme, derin soluk alma teknikleri, hipnoz, eğitim...) (3).

2.12.4 Uygulama yoluna göre

Postoperatif ağrı tedavisinde; oral, sublingual, intranasal, rektal, intramusküler, intravenöz, transdermal, subkütan, epidural, intratekal, kaudal, periferik sinir bloğu, yara infiltrasyonu, intraplevral, intraartiküler ve interkostal sinir bloğu yolları ile uygulama yapılabilir.

C₄ düzeyi üzerindeki lezyonlarda sadece sistemik yolla analjezi sağlanabilirken, T₁-S₄ arası analjezi için epidural uygulamalardan yararlanılabilir (1).

Periferik blok uygulanarak, hastanın derlenme odasında uzun süre kalması önlenebilir.

Şiddetli ağrısı olan hastada analjezik ilacın kan düzeyinin, ağrı şiddetinde hızlı bir azalmanın olduğu ve hastanın analjezi hissettiği konsantrasyonun üstüne çıktığı noktaya, minimum efektif analjezik konsantrasyon (MEAC) denilir.

Kullanılacak ilaç belirlenirken, opioidlerin bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, solunum depresyonu, değişik derecelerde SSS depresyonu ve sedasyon gibi sakıncaları yanı sıra; lokal anesteziğin de, sistemik toksisite, uzamış sensorial, motor ve sempatik blok ile bunların sonucunda idrar retansiyonu, venöz staz, hipotansiyon ve basınç iskemisi gibi sakıncaları göz önüne alınarak seçim yapılmalıdır (1).

Hafif veya orta derecede postoperatif ağrısı olan hastaların çoğu, COX inhibitörleri, opioidler veya kombinasyonları ile tedavi edilebilir (6). Kombinasyon tedavisi analjeziyi artırır ve yan etkileri azaltır.

Orta derecede veya şiddetli postoperatif ağrısı olan hastaların, cerrahi izleyen ilk 6 gün boyunca parenteral analjezikler ile veya lokal anesteziyle nöral blok uygulanarak tedavisi planlanmalıdır. Hasta oral alabilmeye başladığında ve ağrı şiddeti azaldığında, oral analjeziklere geçilir (6).

2.13 HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi, hastaların ağrı duyduklarında, programlanmış bir cihaz yardımıyla kendi kendilerine analjezik ilaç uygulayarak ağrı tedavilerini yaptıkları bir yöntemdir (29).

HKA yöntemi, ilk olarak Roe tarafından 1963 yılında düşük dozda intravenöz (i.v.) opioid uygulamasının geleneksel intramüsküler (i.m.) yol ile opioid kullanımına göre daha etkili olduğunun gösterilmesi ve 1965 yılında ilk basit HKA cihazının geliştirilmesi ile gündeme gelmiştir (30). Gelişen teknoloji ve mikroişlemciler sayesinde HKA cihazları, yüksek dozda opioid infüzyonuna engel olan kilit sistemleri ile güvenilir kılınarak, postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir (30). Bir düğme yardımıyla harekete geçirilen mikroişlemci kontrollü pompa mekanizması ile çalışmakta olup, belirlenmiş miktarda analjezik

hastaya verilmekte ve önceden belirlenen süre (kilit süresi) geçmeden ek bolus uygulanması da önlenmektedir.

Preoperatif dönemde, HKA cihazının nasıl kullanılacağı hastalara mutlaka ayrıntılı şekilde açıklanmış olmalıdır. HKA uygulamasına, cerrahi sonrası uyanıklık durumunun elverdiği en erken dönemde başlanmalıdır. İlacın kan seviyesinin hızlı yükselmesi ve etkisinin hızlı ortaya çıkması nedeniyle daha çok i.v. HKA yöntemi kullanılmaktadır. Hasta konforu ve fizyolojik fonksiyonların geri dönüş hızı açısından i.v. HKA daha avantajlıdır (31, 32). İ.v. HKA yöntemi ile yüksek kalitede analjezi sağlanması, başkasına bağımlı olmadan ağrı tedavisi ve ağırlı i.m. enjeksiyonlardan kaçınılmış olması, postoperatif anksiyete ve stresi de azaltmaktadır (33).

Opioidlerin i.v. HKA ile uygulanmasının, i.m. opioid uygulamasına göre daha az opioid tüketimine neden olduğu gösterilmiştir (34). Morfinin i.v. HKA yöntemi ile verildiği hastalarda daha az sedasyon ve daha az ek opioid gereksinimi olduğu gösterilmiştir (35). Etkin ve güvenli HKA uygulaması için, iyi bir analjezi planlaması ve iyi eğitilmiş personel gerekli olduğu gibi aynı zamanda hastanın önceden bilgilendirilmesi ve olası komplikasyonlara karşı da yakın takip gerekmektedir. HKA uygulaması için, yükleme dozu, bolus dozu, kilitli kalma süresi, bazal infüzyon hızı ve limit terimlerinin bilinmesi gerekir.

Yükleme dozu: PCA cihazı çalıştırıldığında hastanın ağrısını kısa sürede dindirmek amacıyla verilmesi planlanan, ilk analjezik ilaç miktarıdır.

Bolus dozu: Hastanın cihaza bağlı bir düğmeye basması sonucu, belli aralıklarla kendisine verebildiği analjezik dozudur.

Kilitli kalma süresi: Hastanın en son aldığı dozun etkisi ortaya çıkana kadar, cihazın hastanın isteklerine yanıt vermediği dönemdir.

Bazal infüzyon hızı: Bolus doza ek olarak hastaya sürekli infüzyon şeklinde düşük doz analjezik verilmesidir. Yeni HKA cihazlarında sabit hızlı infüzyon, infüzyon + bolus ve bolus + istek sayısına göre artırılabilen infüzyon hızı seçenekleri vardır.

Limitler: Hastanın ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkat çekmek amacıyla, bir ya da dört saat olarak ayarlanan doz sınırlamalarıdır.

Bolus dozu, bazal infüzyon hızı, kilitli kalma süresi ve limitler doktor tarafından ayarlanırken, hastalar yalnızca bolus sayısını belirlemektedir.

2.13.1 Program

HKA'da farklı programlar kullanılarak değişik doz uygulamaları yapılabilir.

Sadece bolus doz uygulamasında cihaz, programlanmış olan doz ve kilitli kalma süresine göre çalışır. Bu yöntem ile hasta uykuda sistemi aktive edemediği için şiddetli ağrı duyabilir (36, 37).

Bolus dozlara ek olarak sürekli infüzyon uygulamasında, genellikle kısa etkili opioidler tercih edilir. Serum opioid düzeylerinin sürekli belli bir seviyede tutulabilmesi, uykuda analjezinin devam ettirilebilmesi ve daha az bolus doz gereksinimi gibi avantajları vardır. Hatalı programlamaya ya da infüzyon hızının yüksek olmasına bağlı aşırı doz opioid verilmesi görülebilir (38, 39).

2.13.2 Hasta seçimi

İlaç bağımlılığı öyküsünde, intihara eğilimli hastalarda, şuuru kapalı hastalarda, hipovolemik, morbid obez, renal yada hepatik yetmezliği olan hastalarda i.v. HKA kullanılmamalıdır.

2.13.3 Analjezik seçimi

Ağrının nedeni, şiddeti ve hastanın durumu göz önünde bulundurularak uygun analjezik belirlenir (3). Morfin opioid tedavisinde standart ajan olup, tüm dünyada i.v. HKA uygulamalarında en sık tercih edilen analjeziktir (30). Etkisi biraz geç başlar ve diğer opioidlerden daha fazla sedasyon yapar.

2.13.4 Doz

Doz ve yanıt hastaya göre değişir (40). Etkin analjezi ve yan etkilerin azaltılması amacıyla opioidler titre edilerek kullanılmalıdır. Uygulanacak i.v. HKA

opioid bolus doz miktarı, ortalama 45 dakika boyunca ek doz gerektirmeden hastada yeterli analjezi sağlamanın yanı sıra, doza bağlı sedasyon ve kusma gibi yan etkilere neden olmamalıdır (30, 41). Yeterli analjezi sağlanamıyorsa, bolus dozu artırılabilir veya kilitli kalma süresi kısaltılabilir (33). Başlangıçta uygulanacak yükleme dozu ile kesintisiz analjezi sağlandığı gibi hasta konforu ve güveni de artırılmış olur (42). Postoperatif ağrı için yeterli başlangıç yükleme dozu 1-2 mg morfin ya da eşdeğeri opioiddir (43). Morfin genellikle 1 mg bolus dozda ve 5-10 dk kilit süresi ile i.v. HKA 'de kullanılır (32, 44).

2.13.5 İstenmeyen yan etkiler

Opioid kullanımında sedasyon ilk yan etki olarak ortaya çıkarken, solunum depresyonu en önemli yan etki olup daha yüksek opioid dozlarında görülür (33) ve genelde riski % 0,5 civarındadır. Standart i.m. tedavi ile i.v. HKA arasında bu yan etki riski açı fark yoktur (34, 35, 45). Solunum depresyonu açısından yakın takip ve sürekli monitorizasyon gereklidir.

Solunum depresyonu riskini, hastanın 70 yaş üzerinde olması, bazal infüzyon uygulanması, obezite, üst abdominal veya torakal cerrahi sonrası yapılan HKA uygulamaları, renal, hepatik, kardiyak ya da pulmoner yetmezlik varlığı ve bolus doz olarak 1 mg'dan daha yüksek dozlarda morfin kullanılması arttırmaktadır (3, 29).

Opioidlere ait klasik bir yan etki de, dördüncü ventrikül tabanındaki kemoreseptör triger zonda direkt uyarılmaya bağlı ortaya çıkan bulantı ve kusmadır (3). Sürekli infüzyon yöntemi uygulamasında daha yüksek oranda görülür (46). Morfin ayrıca gastrointestinal motiliteyi azaltarak, sekresyonları artırarak ve vestibüler labirente etki ederek de bulantıya neden olur. Opioidlerin bulantı sıklıkları, Sufentanil > Fentanil > Buprenorfin > Morfin > Petidin şeklindedir (33).

2.13.6 Monitörizasyon

Hastanın yakın takibi yapılmalıdır. Başlangıçta hastaya ayrıntılı olarak yöntem hakkında bilgi verilmeli ve ilaçlara ait yan etkiler olabileceği, dozun az gelebileceği, ancak yeniden düzenlenebileceği anlatılmalıdır. Öncelikle sedasyon

düzeıı, solunum sayısı ve pulsoksimetre takibi yapılmalı, ayrıca vital bulguları da düzenli aralıklarla kaydedilmelidir. Bu takiplere göre hastanın gereksinimi ile program değişiklikleri yeniden ayarlanabilir (2).

Hangi aralıklarla takip gerekliliği konusunda kesin bir fikir birliği olmayıp, erken postoperatif dönemde sık hasta takibi önerilmektedir. Kabul edilmiş uygulama; hastaların ilk 4 saatte 30 dk ya da 1 saat aralıklarla, sonraki 8 saatte 2 saat aralıklarla ve daha sonra da 4 saat aralıklarla takip edilmesi şeklindedir (2).

2.14 BUPİVAKAİN (47)

Amid yapısında uzun etkili lokal anesteziktir. Piperidin halkasına butil grubu eklenmiştir. R ve S olmak üzere iki izomeri bulunur. pKa'sı 7,7'dir. Fizyolojik pH'da % 33 oranında iyonize olmayan baz şeklindedir. Başta α -1 asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. Lipofilik olması nedeniyle etki süresi lidokainden 2-3 kat daha uzundur. Yarı ömrü erişkinde 9 saattir.

Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Plazma klirensi 0,58 lt/dk, eliminasyon yarılanma süresi 2,7 saat ve hepatik ekskresyon oranı 0,40'tır.

İnfiltrasyon ve sinir blokajı için % 0,25, santral blokaj için % 0,5 konsantrasyonda kullanılır. Bir seferde uygulanabilecek maksimum dozu 200 mg olup, 1/200.000 konsantrasyonda adrenalin eklenerek bu miktar 250 mg'a çıkarılabilir. Doz aralıkları 3 saatten kısa olmamalı ve maksimum dozu 600-800 mg /gün'ü geçmemelidir (9 mg / kg / gün) (6, 48, 49).

Bupivakain kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter re-entry aritmilere neden olur. Özellikle R izomeri, A-V iletimi belirgin şekilde uzatır. Miyokard kontraksiyon gücünü azaltarak, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürür ve kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur.

Asidoz ve hipoksi ile toksisitesi ağreve olur ve tedavisi güçtür. Toksikite nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest, resüsitasyona çok dirençlidir ve mortalitesi yüksektir.

2.15 MORFİN

1803'te ana alkaloid olan "principum somniferum" bulunmuş ve 1817'de morfin ismini almıştır. Morfin, opioidlerin fenantren grubundandır ve prototip olarak kabul edilir (50). Moleküler yapısı içiçe geçmiş beş adet halkadan oluşur. Kimyasal formülündeki **fenantren halka**, nükleusu oluşturur. **Hidroksil grup** farmakolojik hareketi sağlarken, **nitrojenler** tuz forma geçişi sağlar. **Etanamin köprüsü** nitrojen içerir ve santral sinir sistemi aktivitesi için gereklidir. Kabul edilen kimyasal yapı ile aktivite genellemesi yapılabilir (50, 51).

- 1- **Opioid etki**, intakt nitrojen halkaya bağlıdır. Bu etkiler analjezi, hipnoz, respiratuar depresyon, düz kas tonusunu artırma ve üreterle bilier traktın spazmıdır.
- 2- **Opioid potens**, fenolik hidroksillere bağlıdır.
- 3- **Santral stimulan etki** ve **emetik özellik**, alkolik hidroksil grubuna bağlıdır.
- 4- **Analjezik etki**, T- fenil N-metil piperidin grubuna bağlıdır.

Ekzojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar (3).

2.15.1 Opioid reseptörleri

Santral sinir sisteminde çeşitli yerlere dağılmışlardır. Reseptörlerin en bol olduğu yer limbik sistemdir. En yüksek konsantrasyondan en aza doğru sıklığı; globus pallidus, periaquaduktal girus, nukleus rafe magnus, medial talamus, amygdala, medulla kaudatus, putamen, lateral talamus, hipotalamus, serebellum, hipokampal girus ve spinal kordda bulunur (30, 47, 51, 52). Spinal kordda ise reseptör kümeleri substantia jelatinozada (lamina 1 ve lamina 5) lokalizedir.

Opioid reseptörleri, mü (μ), kappa (κ), epsilon (ϵ), delta (δ) ve sigma (Σ) olarak 5 gruptur (30, 47, 51, 52).

1. Bir çok endojen semisentetik ve sentetik opioid, μ reseptörlerine bağlanır. Spinal kordda bulunan μ reseptörleri supraspinal analjeziden sorumludur. μ reseptörleri iki alt gruba ayrılır:

- a) μ 1 reseptörlerinin aktivasyonu analjezik etkiden,

b) μ 2 reseptörlerinin aktivasyonu ise solunum depresyonu, kardiyovasküler etkiler (bradikardi), gastrointestinal motilitenin inhibisyonundan sorumludur (30, 47, 50, 51, 52).

2. Spinal analjezi, κ ve δ reseptörlerinin aktivasyonunu gerektirir. κ reseptörlerinin aktivasyonu spinal analjezinin yanısıra sedasyon da sağlar. Morfin, κ reseptörlerinin de agonistidir. Ancak morfinin μ reseptörlerine karşı afinitesi κ reseptörlerine göre 200 kat daha fazladır (30, 51, 52).

3. Diğer bir opioid reseptörü, Σ reseptörüdür. Disfori, halüsinasyon gibi psikomimetik etkilerin oluşumundan, ayrıca taşikardi, taşipne ve midriyazisten sorumludur.

4. ϵ reseptörleri beta endorfinlerden etkilenir, uyarılması hormonal etki sağlar.

Morfin santral sinir sisteminde diffüz etki oluştururken, diensefalik merkez, kortikal seviye, corpus striatum ve spinal seviyede selektif etki oluşturur.

2.15.2 Absorbsiyon

Morfinin absorpsiyon oranındaki değişiklikler, veriliş yoluna bağlıdır. Parenteral / oral doz oranı 1 / 4'tür. İ.v. yol güvenlidir, etkileri kuvvetle tahmin edilebilir (47, 50, 51).

Morfinin i.v. uygulama sonrası plazmada dağılımı hızlı olup, ortalama 3 dakikada tamamlanır. Üç dakika sonra plazma seviyesi 30-40 ng / ml olur. Plazmadan uzaklaşması oldukça yavaş olup bu fazın yarı ömrü 3 saat kadardır. Ortalama total klirens 15 ml / dk / kg olarak bulunmuştur. Hepatik atılım oranı da 0,7 olarak bulunmuştur. Hepatik biyotransformasyon, morfinin klirensi ile hepatic kan akımına bağlıdır (47, 50).

Morfin oral verilirse % 70'i karaciğerde ilk geçiş etkisi ile yıkılır. % 30'u sistemik sirkülasyona geçer. Plazma seviyesi 12 saatte 2,5 ng / ml'den daha aşağı düşer. Terminal eliminasyon zamanı ise 18-60 saat sürer (47, 51, 52).

Morfinin i.m. uygulama sonrası absorpsiyonu hızlı ve tamdır. Ortalama pik plazma seviyesi, enjeksiyondan 7,5-20 dakika sonra 5-6 ng / ml düzeyine erişir. İlk

absorbsiyon yarı ömrü 3-12 dakika olup, total absorpsiyon ise 45 dakikada tamamlanır. Plazma seviyesi 12 saat sonra 2,5 ng / ml'nin altına düşer (47, 51, 52).

2.15.3 Dağılım

Absorpsiyon sonrası morfin, vücudun bütün parankimatöz dokularına dağılır. Enjekte edilen ilacın büyük kısmı iskelet kaslarında bulunmasına rağmen buradaki konsantrasyonu diğer dokulara nazaran daha düşük seviyelerdedir. Esas etki yeri santral sinir sistemi olmasına rağmen, sadece küçük miktarları normal şartlar altında kan beyin bariyerini geçer.

Beyindeki morfin konsantrasyonu; liposolublite, pKa, iyonizasyon derecesi, serbest ilaç miktarı, dağılıma uğrayan hacim, klirens, ilacın verilme yolu gibi bir dizi fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklere bağlıdır. Beyindeki opioid reseptörlerine bağlanarak etki oluşturur. Bağlanma lipofilik özelliğine ve pH'sına bağlıdır (51, 52).

Morfinin % 36'sı plazma proteinlerine bağlanır. Bunun % 80-90 kadarı ise plazma albüminine bağlanır, plazma lipoproteinlerine hiç bağlanmaz. İlaç bağımlılarında plazma proteinlerine bağlanma artmıştır. Hepatik ve renal yetmezlikli hastalarda ise bağlanma azalmıştır (47, 50, 51, 52).

2.15.4 Metabolizma (50)

Morfinin büyük çoğunluğu karaciğerde glukronil transferaz enzimi ile glukronidasyon ile atılır. Morfinin % 10 kadarı ise demetilasyon ile inaktif normorfin formasyonuna yıkılır. Glukronidasyon ile morfin-3-glukronit ve morfin-6-glukronit oluşur. Morfinin % 85'i glukronit metabolitleri olarak elimine edilirken, % 5'i normorfin olarak, % 5'ten azı ise değişmemiş morfin olarak idrarla atılır. Morfin glukronitlerinin yaklaşık % 8 kadarı safradan elimine edilir. Morfin bileşiklerinin ortalama % 90'ı 12-24 saatte ekskrete edilir. Morfinin major metaboliti morfin-3-glukronit'tir. Hayvan deneylerinde bunun çok az analjezik potensinin olduğu gösterilmiştir. Morfin-6-glukronitin ise analjezik potansi vardır (47, 51, 52). Morfinin sirozlu hastalarda terminal yarılanma ömrü uzar ve metabolizma hızı da

düşer. Böbrek yetmezliği olanlarda morfinin eliminasyon yarılanma ömrü ve plazma klirensi normale yakın değerlerdedir (51).

2.15.5 İstenmeyen yan etkiler (50)

Morfinin etki yeri kortikal olduğu kadar talamiktir. Santral sinir sistemini eksite ve deprese edebilir. Depresyon özelliği nedeniyle, klinik olarak analjezi ile birlikte solunum paterninde, şuur düzeyinde ve EEG'de değişiklikler ortaya çıkar. Uyarıcı özelliği nedeniyle, klinik olarak miyozis ve bulantı-kusma oluşur. Morfinin santral sinir sistemindeki etkisi ile belirgin analjezi oluşur ve ağrı eşiği yükselir. Eğer ağrı oluşmadan morfin verilirse ağrı duyusunun değerlendirilmesi belirgin olarak azalır. Ağrı oluşuktan sonra verilirse duyu tam olarak ortadan kaldırılamaz. Morfin sedasyonda da başarılıdır. Sıradan dozlarda uyku ortaya çıkarır. Sedatif etki başlangıcı analjezik etkiden sonra olur. Morfin tek başına kullanıldığında minimal amnezi olur. Ağrılı hastalar opioidlerin etkisi ile sıcaklık hissi, iyilik hali, uyuşukluk ve öfori şeklinde duygular tanımlamaktadırlar. Bu değişikliklerin limbik sistem tarafından yönetildiği düşünülmektedir. Morfin öksürük merkezine de doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskılar. Bu etkileri ile solunum depresyonu yapıcı etkileri arasında bağlantı yoktur (30, 47, 51, 52).

Morfinin miyozis etkisi; okülomotor sinirin Edinger-Westphal çekirdeğini uyarması sonucu ortaya çıkar. Yüksek dozlarda toplu iğne başı pupil (pin-point pupil) oluşabilir. Miyozis, atropin ile antagonize edilebilir (30, 47, 50, 51).

Morfinin bulantı-kusma üzerine etkisi; meduller area postremadaki triger zone kemoreseptörlerinin uyarılması ile ortaya çıkar. Bu bölgede morfinin dopamin reseptörlerinde parsiyel dopamin agonisti şeklinde etki gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca gastrointestinal boşalmayı yavaşlatarak da bulantı kusmaya sebep olur (30, 47, 50, 51, 52). Terapötik dozlar sonrası bulantı-kusma insidansı % 4-40 arası değişkenlik gösterir.

Morfin respiratuar depresan etkisini, respiratuar merkezin doğrudan depresyonu, karotid cisim ve aortik kemoreseptörlerin anoksiye cevabında azalma, bronşial ağaç silier aktivitesinde azalma ve bronşiyal tonusta artış yaparak gerçekleştirir. İ.v. enjeksiyon sonrası solunum hızı ve derinliğinde azalma ile kendini

gösteren maksimum respiratuar depresan etki, vakaların çoğunda 3-7 dakika içinde ortaya çıkar. İ.m. enjeksiyon sonrası respiratuar depresan etki yaklaşık 20 dakika sonra ortaya çıkar. Genç ve yaşlı hastalarda değişik yollardan morfin enjeksiyonu sonrası benzer oranda respiratuar depresyonun ortaya çıktığı görülmüştür.

Morfin düz kasları stimüle eder ve kas tonusu artar. İntestinal traktın propulsif ve segmental hareketlerini inhibe eder. Kalın barsakta sfinkterler kasılarak, tonusu arttırırken propulsif hareketleri azaltır. Anal sfinkter tonusunu oldukça fazla artırır. Sekresyonlar azalır. Gastrik hipoklorik asit, bilier, pankreatik ve intestinal sekresyonlar azalır. Morfinin bu temel etkilerine barsak duvarındaki μ ve δ reseptörleri aracılık eder. Gastrik boşalma ve ince barsak geçiş zamanı morfinin etkisi ile uzamıştır. Bilier basınç terapötik dozlarda 2-4 kat artar. Morfin düz kaslar üzerine vagomimetik etki gösterir. Bu sebeple parasempatomimetik sistem etkileri artar (30, 47, 50, 51, 52).

Opioidlerin tedavi amacıyla postoperatif ağrı tedavisinde kullanımlarında bağımlılık riski çok düşüktür (<%1) (1). Sedasyon, baş dönmesi, miyozis, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi bulgular doz bağımlıdır (3). Kısa süreli ve ortalama dozda opioid tedavisi uygulanıyorsa, MSS ve gastrointestinal yan etkiler daha ön plandadır.

Şiddetli postoperatif ağrının tedavisinde, 48-72 saate kadar bir opioid analjezik ile kontrol, daha sonra da zayıf analjezikler ile tedavi uygulanmaktadır (1).

Morfin güvenli olarak oral, subkütan, intramusküler, intravenöz, epidural ve intratekal olarak kullanılabilir. Dozlar, yaş ve metabolizma faktörleri göz önüne alınarak hesaplanmalıdır. İ.v. yolda dozlar 0,2 mg / kg'ı aşmamalıdır. Ağrının başlamasından önce verilen doz, ağrı başladıktan sonra verilene göre daha etkilidir. Morfin anksiyete oluşturmadan analjezi sağlar.

2.16 PARASETAMOL

Parasetamol analjezik ve antipiretik etkisini (53), santral ve periferik yolla prostaglandin sentezini inhibe ederek (6, 54) yapmaktadır. Prostaglandinler doku hasarına bağlı olarak salgılanmakta olup, ağrı reseptörlerinin eşliğini düşürerek, sinir uçlarını nosiseptif uyarılara karşı duyarlı hale getirmektedir (55). Bilinen en az iki tip

COX inhibitörü vardır. COX-1 tüm vücutta yaygın dağılım gösterir. COX-2 ise primer olarak enflamasyonla ortaya çıkar. Prostaglandinlerin rol oynadığı hafif veya orta şiddetteki postoperatif ağrıda, tek başına veya opioidlerle kombine olarak kullanılmaktadır (55). Gastrointestinal mukozayı tahriş etmez. Trombositlerin etkisini ortadan kaldırmaz. Anti-inflamatuar etkisi yoktur (3). Multimodal tedavi teknikleri uygulandığında, nonopioid ilaçlar opioid gereksinimini % 20-60 oranında azaltabilmektedir (55). Böylece yüksek doz opioide bağlı morbiditenin azaltılabileceği düşünülebilir.

2.16.1 Absorbsiyon

Parasetamol oral yoldan alındığında plazmada maksimum konsantrasyona 30-75 dk da ulaşır. Oral biyoyararlanımı % 70-100'dür (6). İntravenöz yoldan 15 dakikalık 1 gr parasetamol infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu (Cmax) yaklaşık 30 mcg /ml'dir.

2.16.2 Dağılım (56)

Parasetamol, nötral pKa değerine ve düşük proteine bağlanma oranına sahip olup, tüm dokulara eşit miktarda dağılmaktadır. Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L / kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 5-50 kadardır. 1 gr parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda parasetamol konsantrasyonu yaklaşık 1.5 mcg / ml olarak bulunmuştur.

Analjezik etkisi, i.v. uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde ortaya çıkmaya başlar ve maksimum analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır. Bu etki genellikle 4-6 saat sürer. Antipiretik etkisi ise, i.v. uygulamayı takiben 30 dakika içinde maksimum düzeye çıkar ve en az 6 saat sürer.

2.16.3 Metabolizma (56)

Parasetamol karaciğerde glukuronik asit konjügasyonu ve sülfürik asit konjügasyonu ile metabolize olur. Sülfürik asit konjügasyonu yolu terapötik dozların üzerindeki dozlarda hızla satüre olur. Küçük bir fraksiyonu da (< % 4), sitokrom P 450 tarafından reaktif ara ürün olan N-asetil benzokinonimine metabolize olur. Bu ara ürün normal şartlarda glutasyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjüge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak yüksek doz parasetamol alımında bu toksik metabolitin miktarı artar.

2.16.4 Eliminasyon (56)

Parasetamol metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun % 90'ı 24 saat içinde glukuronid (% 60-80) ve sülfat (% 20-30) konjugatları olarak atılır. % 5'inden daha azı da değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L / saat'dir. Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi 10-30 ml / dak) parasetamolün glukuronid ve sülfat konjugatlarının eliminasyonu, sağlıklı kişilerden 3 kat daha yavaş olacak şekilde, kısmen gecikir ve eliminasyon yarı ömrü 2-5,3 saat olur. Bu hastalarda (kreatinin klirensi \leq 30 ml / dak), uygulamaların en az 6 saat arayla yapılması gerekir. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlı hastalarda değişmez. Doz ayarı gerekli değildir.

2.16.5 İstenmeyen yan etkiler

Parasetamol kullanımında istenmeyen yan etki olarak, hipotansiyon, hipersensitivite reaksiyonu, karaciğer transaminaz düzeylerinde artış, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni görülebilir.

Probenesid parasetamol ile birlikte kullanıldığında, klirensini azalttığı için, parasetamol dozunun azaltılması gerekir.

Salisilatlar, parasetamolün eliminasyon yarı ömrünü uzatarak plazma düzeyini artırır ve parasetamole bağlı hepatotoksisite riskinin artışı yanında analjezik nefropatisine de yol açabilir (57, 58).

Karaciğer enzimlerini indükleyen ilaçlar, parasetamolün hepatotoksik metabolitlere dönüşümünü artırarak, parasetamole bağlı karaciğer toksisitesini artırabilir (59). **Antikonvülsan** kullanımı da benzer etki yapar.

Antikoagülan ilaçlar uzun süre parasetamol ile birlikte kullanıldığında, prokoagülan faktörlerin hepatik sentezinin azalmasına bağlı olarak antikoagülan etki artışı olabilir. Bu durumda, protrombin zamanı takibindeki artış nedeniyle, antikoagülan dozunun ayarlanması gerekebilir.

İzoniazid parasetamol ile birlikte kullanıldığında, hepatotoksisite riskinin artmasına neden olabilir (6).

2.16.6 Doz (59, 60)

Yetişkinler, adolesanlar ve 33 kg'ın üzerindeki çocuklarda, her uygulamada 15 mg / kg (maksimum 1 gr) parasetamol 15 dakikalık intravenöz infüzyon olacak şekilde kullanılır. Maksimum günlük doz 60 mg / kg (maksimum 4 gr)'ı aşmamalıdır. İki doz arasında en az 4 saat olmalıdır. Alkol alanlarda, hepatotoksisite riski nedeniyle, parasetamol dozu 2 gr /gün'ü aşmamalıdır (6). Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi \leq 30 ml / dak), her uygulamanın en az 6 saatlik ara ile yapılması gerekir. Postoperatif orta şiddetteki ağrının i.v. tedavisinde kullanılır (3).

Parasetamol; hepatosellüler yetmezlik, ciddi renal yetmezlik (kreatinin klirensi \leq 30 ml / dak), kronik alkolizm, kronik malnütrisyon (hepatik glutatyon rezervlerinin düşük olması) ve dehidratasyon durumlarında dikkat edilerek kullanılmalıdır. Ciddi hepatosellüler yetmezlikte ve G6PDH eksikliğinde kullanılmaz.

Özellikle yaşlılarda, küçük çocuklarda, karaciğer yetmezliğinde, kronik alkolizm vakalarında, kronik malnütrisyon hastalarında ve karaciğer enzimlerini indükleyen ilaç alan hastalarda doz aşımına bağlı zehirlenme riski vardır ve ölümcül olabilir.

Zehirlenme bulguları genellikle ilk 24 saat içinde ortaya çıkar ve bulantı, kusma, anoreksi, solgunluk ve karın ağrısı şeklindedir. Parasetamol dozu 0,1 g/kg/gün'ün üzerine çıkmadıkça istenmeyen etkiler görülmez. Parasetamol,

yetişkinlerde tek dozda 7,5 gr veya daha fazla ya da çocuklarda tek dozda (vücut ağırlığına göre) 140 mg / kg veya daha fazla alındığında; karaciğer yetersizliği, metabolik asidoz ve ensefalopati ile karakterize irreversibl hepatik sitolize neden olur (60). Karaciğer hasarının klinik bulguları, genellikle 2 gün sonra görünür hale gelip, 4-6 gün içinde en yüksek düzeye ulaşır. Aynı zamanda uygulamadan 12 ila 48 saat sonra, protrombin düzeylerinde düşüş ile beraber karaciğer transaminaz (AST, ALT), laktat dehidrogenaz ve bilirubin düzeylerinde artış görülebilir.

Öncelikle plazma parasetamol tayini için kan alınmalıdır. Antidot tedavisi en kısa zamanda başlatılmalıdır. Zehirlenme sonrası 10. saatten önce, i.v. yolla N-asetilsistein antidotu 150 mg / kg yükleme dozu ile başlanmalı ve idamede 50 mg / kg dozda 4 saat ara ile en az 72 saat süreyle kullanılmalıdır. Ancak, N-asetilsistein 10. saatten sonra bile koruma sağlayabildiği için tedaviye geç başlanılan vakalarda tedavi uzatılmalıdır. Karaciğer testleri tedaviye başlarken yapılmalı ve her 24 saatte bir tekrarlanmalıdır. Genellikle karaciğer transaminazları 1-2 haftada ancak normale döner ve karaciğer fonksiyonları tamamen yerine gelir. Çok ciddi zehirlenmelerde, karaciğer transplantasyonu gerekebilir.

2.17 ANESTEZİ SONRASI UYANMA VE DERLENME

Derlenme; intraoperatif bakımın sonucuyla başlar ve hastanın preoperatif fizyolojik durumuna dönüncüye kadar olan süreyi kapsar. Koruma reflekslerinin ve motor fonksiyonların geri döndüğü erken derlenme döneminin değerlendirilmesi önemlidir.

Aldrete Postanestezik Uyanma Skoru

1970 yılında Aldrete ve Kroulik tarafından anesteziden uyanmayı değerlendirmede; hastanın aktivitesi, solunumu, dolaşımı, bilinci ve cilt rengi ile ilgili bulgular 0, 1 yada 2 puan üzerinden değerlendirilerek yapılan Aldrete skora sistemi (61), pulse oksimetrenin geliştirilmesi ile modifiye edilmiştir (62). Bu skora sisteminde ≥ 9 puan alan hastanın derlenme odasından servise geçmesi için derlenmesinin yeterli olduğu kabul edilmektedir.

Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi

Aktivite: İstekli veya komut ile hareket edebilme

Dört ekstremitte hareketli..... 2

İki ekstremitte hareketli..... 1

Bütün ekstremiteler hareketsiz..... 0

Solunum:

Derin soluyabilme ve rahat öksürme..... 2

Dispne, yüzeysel veya sınırlı solunum..... 1

Apneik..... 0

Dolaşım:

Kan basıncı preanestezi seviyeden ± 20 mmHg..... 2

Kan basıncı preanestezi seviyeden $\pm 20-50$ mmHg..... 1

Kan basıncı preanestezi seviyeden ± 50 mmHg..... 0

Bilinç:

Tamamen uyanık..... 2

Sesli uyarana gözünü açabiliyor..... 1

Sesli uyarana cevap vermiyor..... 0

O₂ Satürasyonu:

Oda havasında SpO₂ > % 92 2

SpO₂ > % 90 için O₂ inhalasyonuna ihtiyaç var..... 1

O₂ verilmesine rağmen SpO₂ < % 90 olması..... 0

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Etik Kurulu onayı (09.11.2006, Toplantı karar no:2006 / 07 / 3) alındıktan sonra, Kasım 2006 – Mayıs 2007 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Genel anestezi altında elektif spinal cerrahi (L-HNP) planlanan, ASA I-III risk grubunda, 18 yaş ve üzerinde, 67 olgu onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışma ilaçlarına allerjisi olduğu bilinen, ileri derecede karaciğer, böbrek ve kardiyak yetmezliği, bronşial astımı veya KOAH'ı, G6PDH eksikliği, alkol veya ilaç alışkanlığı öyküsü, ciddi anemisi, psikiyatrik hastalığı, opioid hipersensitivitesi, nöromusküler hastalığı bulunan ve morbid obez olgular çalışmaya alınmadı.

Operasyondan 30 dk önce 0.07 mg / kg i.m. midazolam ile premedikasyon yapılarak operasyon odasına alınan olguların Datex-Ohmeda Excel 2000 anestezi cihazı ve monitörü kullanılarak 5 derivasyonlu yüzey elektrokardiyogram (EKG, D II), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) ve noninvaziv arteriyel kan basıncı ölçümü ile rutin monitörizasyonu yapıldı. 20 G intraket ile damar yolu açılarak ringer laktat infüzyonuna başlandı. Olguların induksiyon öncesi sistolik arteriyel kan basıncı (SAB), diastolik arteriyel kan basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi ve hepsi 5 dk süreyle % 100 O₂ ile preoksijenize edildi.

İndüksiyonda 0,5 mg / kg lidokain, 2-2,5 mg / kg propofol, 1 mcg / kg fentanil HCl ve 0,6 mg / kg rokuronyum bromür iv uygulandı. 2 dk sonra endotrakeal entübasyon yapıldı. Entübasyon sonrası hastalara prone pozisyonu verildi ve EtCO₂ monitörizasyonuna devam edildi. Anestezi idamesinde % 50-50 oranında NO₂-O₂ ve EtMAC (end-tidal (solunum sonu) minimum alveoler konsantrasyon) değeri % 1,2-2 olacak şekilde sevofluran kullanıldı. Olgular EtCO₂ 30-32 mmHg olacak şekilde ventile edildi. Olguların ortalama arteriyel basınçlarının 60 mmHg'nin altında olması durumunda anestezik ajanlar azaltılarak 5 mg'lık titrasyonlar şeklinde i.v. efedrin HCl uygulanması planlandı. İdamede olgulara kas

gevşetici olarak gerektiğçe i.v. rokuronyum bromür 0,1 mg / kg uygulandı. Kullanılan ajanların dozları kaydedildi. Operasyon boyunca başka opioid uygulaması yapılmadı. Cerrahi işlem gerçekleştirilip yara kapatma işlemi başladığında, 25 mg bupivakain % 0,5 10 cc serum fizyolojik içinde cilt altı ve fasyaya infiltrasyon şeklinde uygulandı. Olgular, spontan solunumları geri gelip gözlerini açtıktan sonra ekstübe edildi. Ameliyat süreleri ve toplam kullanılan narkotik ajan miktarları kaydedildi.

Olgular derlenme odasına alınarak Modifiye Aldrete Skorlama Sistemine göre değerlendirilip 9 ve üzerinde puan aldığı an 0. dk kabul edildi. Randomize olarak iki gruba ayrılan olgulardan Grup M'e postoperatif 0. dakikadan itibaren başlayacak şekilde sadece i.v. HKA ile morfin infüzyonu (bolus HKA modunda, bolus dozu 1 mg , kilitli kalma süresi 10 dk ve 24 saatlik limit 50 mg olacak şekilde), Grup MP'ye ise postoperatif 0. dakikadan itibaren başlayacak şekilde i.v. HKA ile morfin infüzyonuna (bolus HKA modunda, bolus dozu 1 mg , kilitli kalma süresi 10 dk ve 24 saatlik limit 50 mg olacak şekilde) ek olarak cerrahi işlem sonunda yara kapatılmaya başlandığında ve sonrasında 6 saat aralıklarla 48 saat boyunca devam eden i.v. parasetamol (Perfalgan, Bristol-Myers Squibb) infüzyonu (1 gr dozda ve 15 dk da infüzyon şeklinde) (toplam parasetamol dozu 8 gr / 48 saat) uygulandı.

Olgular derlenme odasına alındıktan sonra, 0. dakikadan başlayarak 30. ve 60. dk, 2., 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saatlerde SAB, DAB, KAH, SPO₂, solunum sayısı (SS) / dk, HKA cihazı ile yapılan istek sayısı, HKA cihazı ile cevaplanan istek sayısı, verilen toplam morfin miktarı, sedasyon sayıları (Tam uykulu, uykuya meyilli, aralıklı uyuklayan), VAS ve VRS skorları, bulantı, kusma, kaşıntı ve döküntü varlığı kaydedildi. Postoperatif 0. dakikada VAS > 3 olan olgulara, VAS ≤ 3 oluncaya kadar, 1 mg'lık titrasyonlar halinde i.v. morfin uygulandı ve morfin ön yükleme gereksinimi olanların sayısı ile morfin yükleme miktarı kaydedildi. Postoperatif 48 saat süreyle, bulantı veya kusması olan olgulara 10 mg i.v. metoklopramid uygulandı ve postoperatif 0. dakikadan başlayarak 6., 12., 18., 24. ve 48. saatlerde antiemetik gereksinimi sayısı ve yapılan toplam antiemetik miktarı kaydedildi.

3.1 İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler SPSS for Windows 11.5 paket programına aktararak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve frekans (sayı ve %) olarak tablo halinde gösterildi. Olguların demografik özellikleri ve ameliyat öncesi ölçümleri bakımından gruplar arası farkların incelenmesinde independent t-testi, Pearson ki-kare ve skor tipi verilerin gruplar arası farklılıklarını değerlendirmede ise Mann-Whitney U testleri uygulandı. Ameliyattan sonra çeşitli zamanlarda alınan ölçümler bakımından grupların ve ölçüm zamanlarının karşılaştırılmasında tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanıldı buna karşılık skor tipi verilerin grup içi değerlendirilmesinde ise Friedman testi ve farklı olan periyotların belirlenmesinde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testinden yararlandı. Ayrıca bağımsız ve bağımlı yüzdelerin (oranların) karşılaştırılmasında oranlara ait t-testi kullanıldı. Analiz sonuçlarında $p \leq 0.05$ ise, sonuç istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Olgular demografik özellikleri, ASA gruplaması, ameliyat süreleri ve kullanılan fentanil miktarları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark gözlenmedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

	Yaş (Yıl)	Ağırlık (Kg)	Cinsiyet (E/K)	ASA (I-II-II)	Ameliyat Süresi (Dk)	Kullanılan Fentanil Miktarı (µg)
Grup M (n=37)	51.5±14.3	77.9±12.8	(16/21)	(13-18-6)	193.1±88.8	98.0±30.3
Grup MP (n=30)	47.4±11.9	77.9±14.2	(16/14)	(10-14-6)	198.8±92.3	87.3±15.3
p	0.210	0.990	0.411	0.411	0.797	0.085

Ort. ± SD veya sayı. M: Morfin P: Parasetamol

Bütün ölçüm zamanlarında SAB değerleri incelendiğinde, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.645$) (Tablo 4.2).

Gruplar kendi içinde ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.0001$) (Tablo 4.2). Bu farklılığın da her iki grupta aynı yönde olduğu görülmüştür. Grup içi ölçüm zamanları arasındaki bu farklar incelendiğinde;

Her iki grupta da 0. dk SAB ortalama değeri ile 2., 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saat SAB ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Her iki grupta da 30. dk SAB ortalama değeri ile 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saat SAB ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Her iki grupta da 60. dk SAB ortalama değeri ile 4., 6., 12., 18. ve 24. saat SAB ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Her iki grupta da 2. saat SAB ortalama değeri ile 4., 6., 12. ve 24. saat SAB ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Grupların Postoperatif SAB Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M (n=37)	Grup MP (n=30)
0. dk	128.5±23.8 *	127.3±16.4 *
30. dk	123.8±20.4 #	123.5±17.8 #
60. dk	122.9±25.1 ▲	124.1±19.0 ▲
2. saat	121.6±22.7 * †	118.5±16.3 * †
4. saat	115.2±18.4 * # ▲ †	113.9±17.9 * # ▲ †
6. saat	114.0±16.8 * # ▲ †	112.7±14.7 * # ▲ †
12. saat	116.4±15.4 * # ▲ †	111.2±15.9 * # ▲ †
18. saat	117.0±14.9 * # ▲	110.3±12.3 * # ▲
24. saat	112.3±16.1 * # ▲ †	110.1±17.2 * # ▲ †
48. saat	111.9±13.6 * #	115.2±15.3 * #

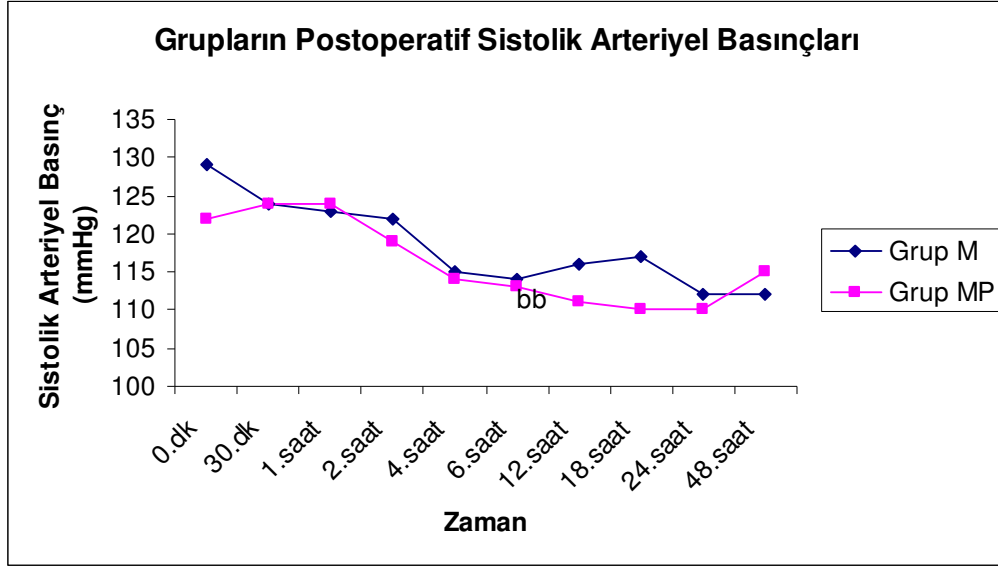
Ort. ± SD (mmHg) olarak verilmiştir.

* p<0.05 : 0. dk ile 2., 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saatler

p<0.05 : 30. dk ile 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saatler

▲ p<0.05 : 60. dk ile 4., 6., 12., 18. ve 24. saatler

† p<0.05 : 2. saat ile 4., 6., 12. ve 24. saatler



Şekil 4.1 Grupların Postoperatif SAB Değerleri.

Olguların bütün ölçüm zamanlarındaki DAB değerleri incelendiğinde, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.970$) (Tablo 4.3). Gruplar arasındaki farkın ölçüm zamanlarına göre değişmediği görülmüştür ($p=0.103$) (Tablo 4.3).

Gruplar kendi içinde ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.0001$) (Tablo 4.3). Bu farklılığın da her iki grupta aynı yönde olduğu görülmüştür. Grup içi ölçüm zamanları arasındaki bu farklar incelendiğinde;

Her iki grupta da 0. dk DAB ortalama değeri ile 2., 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saat DAB ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.3). Her iki grupta da 30. dk DAB ortalama değeri ile 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saat DAB ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.3). Her iki grupta da 60. dk DAB ortalama değeri ile 4., 6., 12. ve 18. saat DAB ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.3). Her iki grupta da 2. saat DAB ortalama değeri ile 12. saat DAB ortalama değeri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Grupların Postoperatif DAB Değerlerinin Karşılaştırılması.

Grup M (n=37)	Grup MP (n=30)
---------------	----------------

0. dk	76.1±12.4 *	75.3±11.7 *
30. dk	72.5±11.8 #	74.5±10.7
60. dk	71.3±13.0 ▲	73.0±11.1
2. saat	70.0±12.8 * †	70.6±10.7 * †
4. saat	66.7±11.1 * # ▲	67.7±12.6 * # ▲
6. saat	68.7±11.3 * # ▲	65.0±11.0 * # ▲
12. saat	67.3±10.7 * # ▲ †	63.3±10.1 * # ▲ †
18. saat	67.1±11.0 * # ▲	64.9±9.5 * # ▲
24. saat	66.3±10.8 * #	68.4±11.1 * #
48. saat	66.2±7.6 * #	68.7±10.4 * #

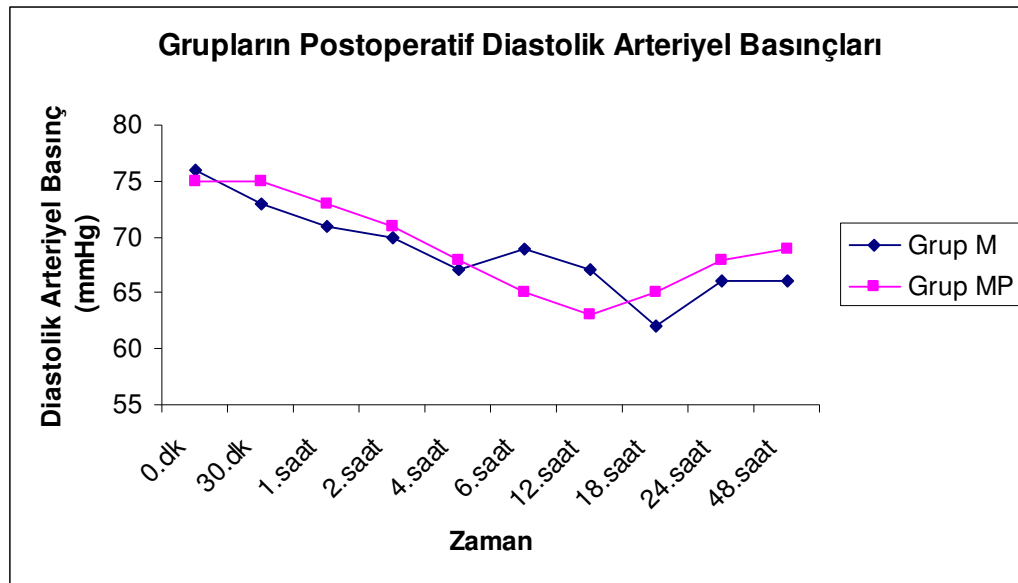
Ort. ± SD (mmHg) olarak verilmiştir.

* p<0.05 : 0. dk ile 2., 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saatler

p<0.05 : 30. dk ile 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saatler

▲ p<0.05 : 60.dk ile 4., 6., 12. ve 18. saatler

† p<0.05 : 2. saat ile 12. saat



Şekil 4.2 Grupların Postoperatif DAB Değerleri.

Olguların bütün ölçüm zamanlarındaki KAH değerleri incelendiğinde, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0.201$) (Tablo 4.4). Gruplar arasındaki farkın ölçüm zamanlarına göre değişmediği görülmüştür ($p=0.420$) (Tablo 4.4).

Gruplar kendi içinde ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.0001$) (Tablo 4.4). Bu farklılığın da her iki grupta aynı yönde olduğu görülmüştür. Grup içi ölçüm zamanları arasındaki bu farklar incelendiğinde;

Her iki grupta da 30. dk KAH ortalama değeri ile 18. ve 24. saat KAH ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Her iki grupta da 60. dk KAH ortalama değeri ile 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saat KAH ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Her iki grupta da 2. saat KAH ortalama değeri ile 12., 18., 24. ve 48. saat KAH ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Her iki grupta da 4. saat KAH ortalama değeri ile 18. saat KAH ortalama değeri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Her iki grupta da 6. saat KAH ortalama değeri ile 18. saat KAH ortalama değeri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Grupların Postoperatif KAH Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M (n=37)	Grup MP (n=30)
0. dk	81.5±18.9	77.1±12.6
30. dk	79.2±19.1 *	73.2±12.3 *
60. dk	74.5±13.6 #	72.7±11.3 #
2. saat	77.5±18.3 ▲	73.3±11.1 # ▲
4. saat	79.2±17.5 # †	77.7±13.4 # †
6. saat	80.0±15.7 # ¶	77.9±13.1 # ¶
12. saat	84.2±15.0 # ▲	78.1±12.8 # ▲

18. saat	87.0±13.9 * # ▲ † ¶	81.4±12.0 * # ▲ † ¶
24. saat	85.6±8.6 * # ▲	81.9±7.5 # ▲
48. saat	82.1±7.5 # ▲	82.3±9.5 # ▲

Ort. ± SD (atım / dk) olarak verilmiştir.

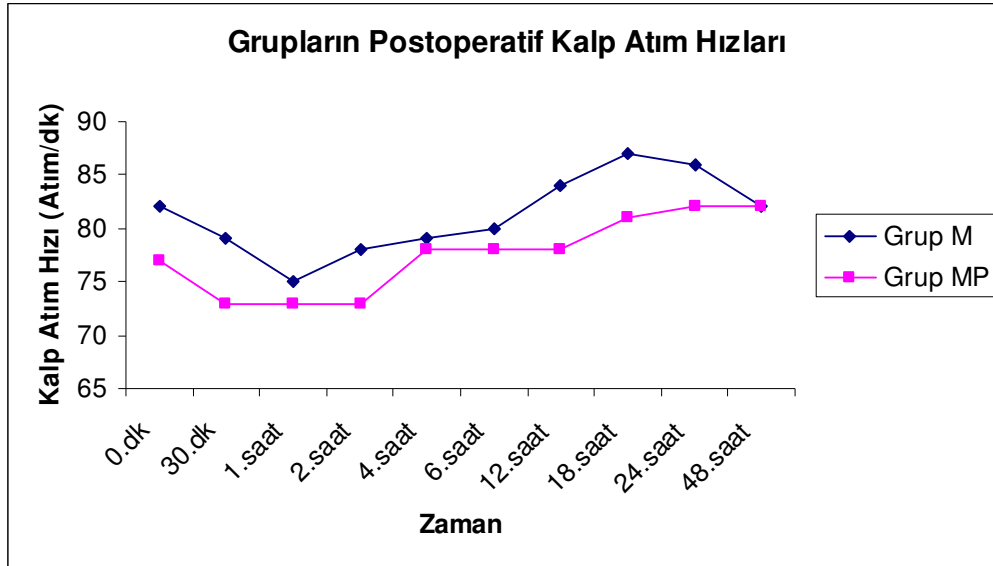
* p<0.05 : 30. dk ile 18. ve 24. saatler

p<0.05 : 60. dk ile 4., 6., 12., 18., 24. ve 48. saatler

▲ p<0.05 : 2. saat ile 12., 18., 24. ve 48. saatler

† p<0.05 : 4. saat ile 18. saat

¶ p<0.05 : 6. saat ile 18. saat



Şekil 4.3 Grupların Postoperatif KAH Değerleri.

Olguların bütün ölçüm zamanlarındaki SpO₂ ortalama değerleri incelendiğinde, Grup M ile Grup MP arasında fark bulunmamıştır (p=0.690) (Tablo 4.5). Gruplar arasındaki farkın ölçüm zamanlarına göre değişmediği görülmüştür (p=0.848) (Tablo 4.5).

Gruplar kendi içinde ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.0001) (Tablo 4.5). Bu farklılığın da her iki grupta aynı yönde olduğu görülmüştür. Grup içi ölçüm zamanları arasındaki bu farklar incelendiğinde;

Her iki grupta da 60. dk SpO₂ ortalama değeri ile 6. saat SpO₂ ortalama değeri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.5).

Her iki grupta da 2. saat SpO₂ ortalama değeri ile 6. saat SpO₂ ortalama değeri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.5).

Her iki grupta da 6. saat SpO₂ ortalama değeri ile 48. saat SpO₂ ortalama değeri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Grupların Postoperatif SpO₂ Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M (n=37)	Grup MP (n=30)
0. dk	97.6±2.7	97.6±2.0
30. dk	97.8±2.1	97.9±2.0
60. dk	97.9±1.8 *	98.0±1.8 *
2. saat	98.1±1.7 #	97.7±1.8 #
4. saat	97.5±2.0	97.4±2.1
6. saat	97.3±2.1 * # ▲	97.0±2.3 * # ▲
12. saat	97.6±1.9	97.0±2.5
18. saat	97.8±2.0	97.5±1.9
24. saat	97.8±1.8	97.8±1.2
48. saat	98.2±1.5 ▲	98.0±1.1 ▲

Ort. ± SD (%) olarak verilmiştir.

* p<0.05 : 60. dk ile 6. saat

p<0.05 : 2. saat ile 6. saat

▲ p<0.05 : 6. saat ile 48. saat

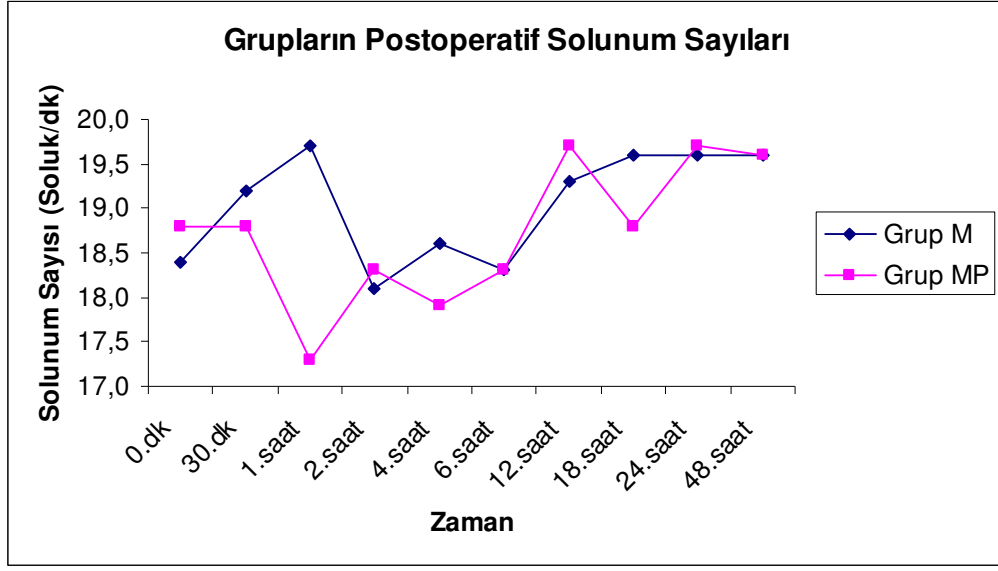
Olguların ölçüm zamanlarındaki SS değerleri incelendiğinde, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0.387) (Tablo 4.6). Gruplar arasındaki farkın ölçüm zamanlarına göre değişmediği görülmüştür (p=0.256) (Tablo 4.6).

Gruplar kendi içinde ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldığında da, istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Grupların Postoperatif Solunum Sayısı Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M (n=37)	Grup MP (n=30)
0. dk	18.4±4.6	18.8±3.8
30. dk	19.2±3.2	18.8±3.9
60. dk	19.6±4.6	17.3±3.2
2. saat	18.1±3.9	18.3±4.1
4. saat	18.6±4.1	17.9±3.4
6. saat	18.3±3.7	18.3±3.7
12. saat	19.3±3.3	18.7±3.6
18. saat	19.6±2.4	18.8±2.3
24. saat	19.6±2.3	19.7±1.4
48. saat	19.6±1.7	19.6±1.9

Ort. ± SD (soluk / dakika) olarak verilmiştir.



Şekil 4.4 Grupların Postoperatif Solunum Sayısı Değerleri.

Olgular postoperatif 0. dk morfin ön yükleme gereksinimi açısından karşılaştırıldığında, Grup M’de morfin ön yükleme gereksinimi % 54.1, Grup MP’de % 16.7 olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Grupların Postoperatif 0. dk Morfin Ön Yükleme Gereksiniminin Karşılaştırılması.

	Grup M (n=37)	Grup MP (n=30)	p
Morfin Ön Yükleme Gereksinimi Sayı (%)	20 (54.1) *	5 (16.7)	0.002

* $p<0.05$: Grup M – Grup MP

Olgular postoperatif 0. dk morfin ön yükleme miktarı açısından karşılaştırıldığında, Grup M’de 2.4 ± 0.8 mg, Grup MP’de 1.0 ± 0.0 mg olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Grupların Postoperatif 0. dk Morfin Ön Yükleme Miktarının Karşılaştırılması.

	Grup M (n=20)	Grup MP (n=5)	p
Morfin Ön Yükleme Miktarı (mg)	2.4±0.8 *	1.0±0.0	<0.0001

Ort. ± SD olarak verilmiştir.

* p<0.05 : Grup M – Grup MP

Olguların HKA cihazı ile yapılan istek sayıları karşılaştırıldığında;

Postoperatif 4. saatte yapılan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 14.8±3.1 adet, Grup MP’de 11.5±3.4 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.9).

Postoperatif 6. saatte yapılan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 18.1±3.6 adet, Grup MP’de 13.9±3.2 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo: 4.9).

Postoperatif 12. saatte yapılan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 28.7±4.5 adet, Grup MP’de 20.0±4.3 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05)(Tablo 4.9).

Postoperatif 18. saatte yapılan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 38.5±4.8 adet, Grup MP’de 25.5±5.1 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.9).

Postoperatif 24. saatte yapılan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 48.7±5.0 adet, Grup MP’de 34.8±4.8 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.9).

Postoperatif 48. saatte yapılan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 84.8±6.6 adet, Grup MP’de 48.7±5.7 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.9).

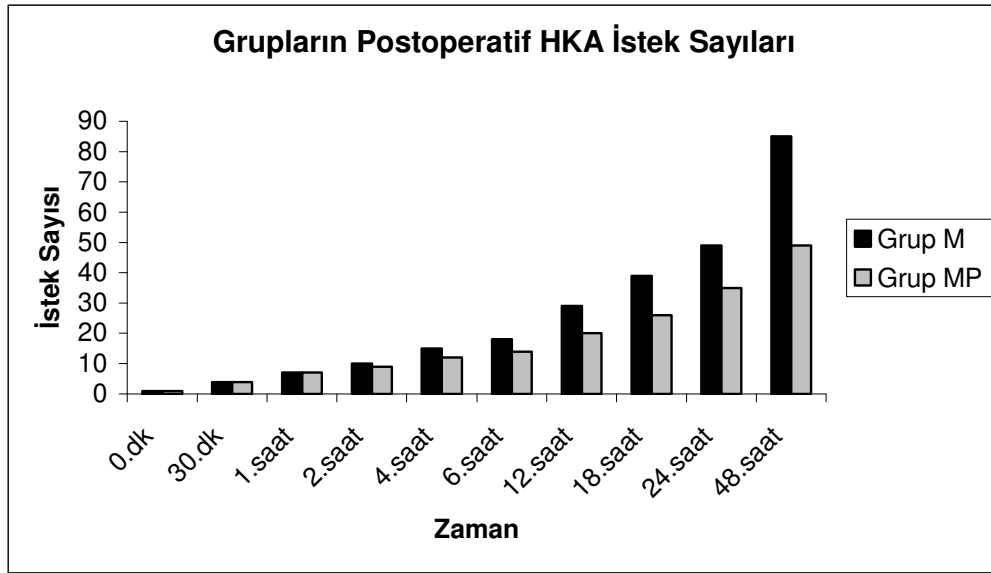
Tablo 4.9 Grupların Postoperatif HKA Cihazı İle Yapılan İstek Sayısı Değerlerinin Karşılaştırılması.

Grup M	n=37	Grup MP	n=30	p
--------	------	---------	------	---

0. dk	1.0±0.6	1.1±0.5	0.303
30. dk	4.1±1.9	3.8±1.5	0.373
60. dk	6.9±2.5	6.5±1.8	0.209
2. saat	10.4±3.0	9.1±2.8	0.154
4. saat	14.8±3.1 *	11.5±3.4	<0.0001
6. saat	18.1±3.6 *	13.9±3.2	<0.0001
12. saat	28.7±4.5 *	20.0±4.3	<0.0001
18. saat	38.5±4.8 *	25.5±5.1	<0.0001
24. saat	48.7±5.0 *	34.8±4.8	<0.0001
48. saat	84.8±6.6 *	48.7±5.7	<0.0001

Ort. ± SD olarak verilmiştir.

* p<0.05 : Grup M – Grup MP



Şekil 4.5 Grupların Postoperatif HKA Cihazı İle Yapılan İstek Sayısı Değerleri.

Olguların HKA cihazı ile cevaplanan istek sayıları karşılaştırıldığında;

Postoperatif 4. saatte cevaplanan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 10.9±2.3 adet, Grup MP’de 8.6±2.2 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.10).

Postoperatif 6. saatte cevaplanan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 13.7±2.5 adet, Grup MP’de 10.5±2.0 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.10).

Postoperatif 12. saatte cevaplanan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 23.1±4.0 adet, Grup MP’de 15.8±3.3 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.10).

Postoperatif 18. saatte cevaplanan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 32.1±4.1 adet, Grup MP’de 20.9±4.1 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.10).

Postoperatif 24. saatte cevaplanan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 41.2±4.3 adet, Grup MP’de 29.6±3.9 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.10).

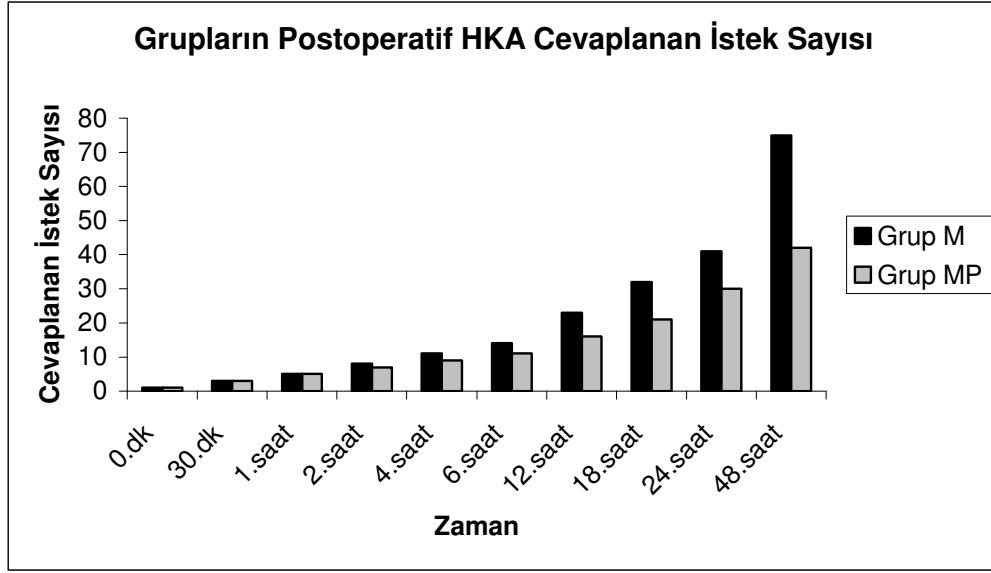
Postoperatif 48. saatte cevaplanan istek sayısı ortalama değeri Grup M’de 75.1±6.1 adet, Grup MP’de 42.3±5.2 adet olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Grupların Postoperatif HKA Cihazı İle Cevaplanan İstek Sayısı eğerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M n=37	Grup MP n=30	p
0. dk	0.9±0.3	0.9±0.3	0.366
30. dk	2.8±1.1	2.6±0.8	0.482
60. dk	4.7±1.5	4.5±1.2	0.392
2. saat	7.5±2.1	6.6±1.7	0.086
4. saat	10.9±2.3*	8.6±2.2	0.001
6. saat	13.7±2.5*	10.5±2.0	<0.0001
12. saat	23.1±4.0*	15.8±3.3	<0.0001
18. saat	32.1±4.1*	20.9±4.1	<0.0001
24. saat	41.2±4.3*	29.6±3.9	<0.0001
48. saat	75.1±6.1*	42.3±5.2	<0.0001

Ort. ± SD olarak verilmiştir.

* p<0.05 : Grup M – Grup MP



Şekil 4.6 Grupların Postoperatif HKA Cihazı İle Cevaplanan İstek Sayısı Değerleri.

Olguların HKA cihazı ile tüketilen toplam morfin miktarı karşılaştırıldığında; Postoperatif 0. dakikada tüketilen toplam morfin miktarı ortalama değeri Grup M’de 1.4 ± 0.7 mg, Grup MP’de 1.1 ± 0.5 mg olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.11).

Postoperatif 30. dakikada tüketilen toplam morfin miktarı ortalama değeri Grup M’de 4.1 ± 1.9 mg, Grup MP’de 2.8 ± 0.9 mg olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.11).

Postoperatif 60. dakikada tüketilen toplam morfin miktarı ortalama değeri Grup M’de 6.0 ± 2.2 mg, Grup MP’de 4.7 ± 1.3 mg olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.11).

Postoperatif 2. saatte tüketilen toplam morfin miktarı ortalama değeri Grup M’de 8.8 ± 2.8 mg, Grup MP’de 6.8 ± 1.8 mg olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.11).

Postoperatif 4. saatte tüketilen toplam morfin miktarı ortalama değeri Grup M’de 12.2 ± 3.1 mg, Grup MP’de 8.8 ± 2.2 mg olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.11).

Postoperatif 6. saatte tüketilen toplam morfin miktarı ortalama değeri Grup M'de 15.0±3.1 mg, Grup MP'de 10.6±2.0 mg olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.11).

Postoperatif 12. saatte tüketilen toplam morfin miktarı ortalama değeri Grup M'de 24.4±4.5 mg, Grup MP'de 16.0±3.3 mg olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.11).

Postoperatif 18. saatte tüketilen toplam morfin miktarı ortalama değeri Grup M'de 33.4±4.6 mg, Grup MP'de 21.0±4.1 mg olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.11).

Postoperatif 24. saatte tüketilen toplam morfin miktarı ortalama değeri Grup M'de 42.5±4.7 mg, Grup MP'de 29.8±4.0 mg olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.11).

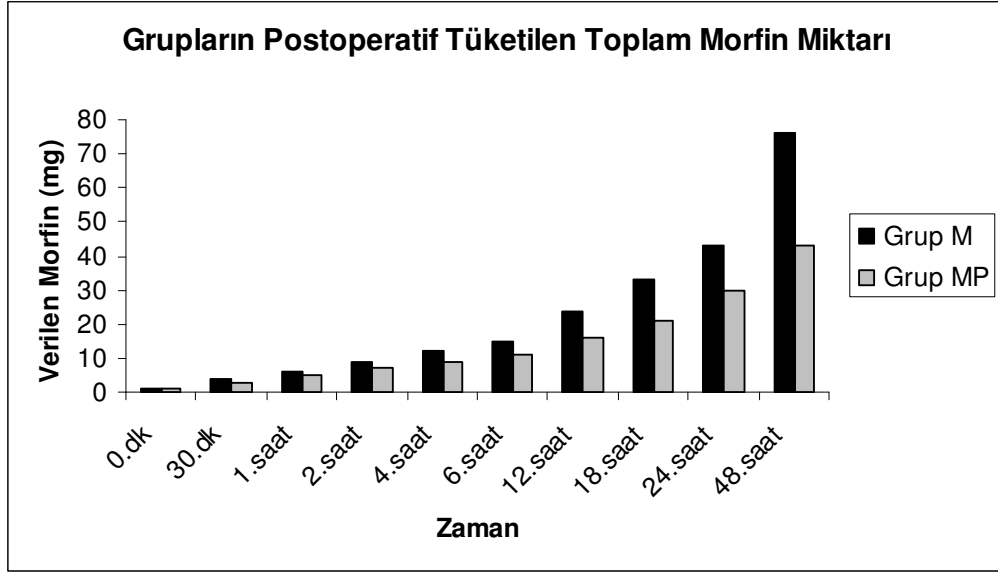
Postoperatif 48. saatte tüketilen toplam morfin miktarı ortalama değeri Grup M'de 76.4±6.7 mg, Grup MP'de 42.5±5.2 mg olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Grupların Postoperatif Tüketilen Toplam Morfin Miktarlarının Karşılaştırılması.

	Grup M n=37	Grup MP n=30	p
0. dk	1.4±0.7*	1.1±0.5	0.037
30. dk	4.1±1.9*	2.8±0.9	0.005
60. dk	6.0±2.2*	4.7±1.3	0.006
2. saat	8.8±2.8*	6.8±1.8	0.003
4. saat	12.2±3.1*	8.8±2.2	<0.0001
6. saat	15.0±3.1*	10.6±2.0	<0.0001
12. saat	24.4±4.5*	16.0±3.3	<0.0001
18. saat	33.4±4.6*	21.0±4.1	<0.0001
24. saat	42.5±4.7*	29.8±4.0	<0.0001
48. saat	76.4±6.7*	42.5±5.2	<0.0001

Ort. ± SD olarak verilmiştir.

* p<0.05 : Grup M – Grup MP



Şekil 4.7 Grupların Postoperatif Tüketilen Toplam Morfin Miktarı Değerleri.

Olguların bütün ölçüm zamanlarındaki sedasyon sayıları karşılaştırıldığında;

Postoperatif 0. dk, 30. dk ve 60. dk sedasyon sayılarının Grup M’de daha yüksek (uyanıklık düzeyinin daha düşük), Grup MP’de ise daha düşük (uyanıklık düzeyinin daha yüksek) olduğu gözlenmiş ve Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.12).

Her iki grup kendi içinde ölçüm zamanlarına göre sedasyon sayıları açısından karşılaştırıldığında ise;

Grup M’de sırası ile 0. dk, 30. dk ve 60. dk sedasyon sayıları ile 30. dk ve sonrası, 60. dk ve sonrası, 2. saat ve sonrası sedasyon sayıları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.12).

Grup MP’de ise 0. dk sedasyon değeri ile 30. dk ve sonrası sedasyon değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.12).

Her iki grup arasında ve grupların kendi içinde 2. saat ve sonrasındaki ölçüm zamanlarında sedasyon sayıları açısından fark bulunmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Grupların Postoperatif Sedasyon Değerlendirmesinin Karşılaştırılması.

	Grup M (n=37)	Grup MP (n=30)	p
0. dk	12 / 16 / 9 *#	16 / 14 / 0 #	0.011
30. dk	18 / 14 / 5 *#	29 / 1 / 0	<0.0001
60. dk	24 / 13 / 0 *#	30 / 0 / 0	<0.0001
2. saat	37 / 0 / 0	30 / 0 / 0	1
4. saat	37 / 0 / 0	30 / 0 / 0	1
6. saat	37 / 0 / 0	30 / 0 / 0	1
12. saat	37 / 0 / 0	29 / 1 / 0	0.263
18. saat	37 / 0 / 0	30 / 0 / 0	1
24. saat	37 / 0 / 0	30 / 0 / 0	1
48. saat	37 / 0 / 0	29 / 1 / 0	0.263

Sayı (Tam uykulu/ Uykuya meyilli/ Aralıklı uyuklayan) olarak verilmiştir.

* $p < 0.05$: Grup M – Grup MP

$p < 0.05$: Grup içi karşılaştırmalar

Olguların VAS değerleri karşılaştırıldığında;

Postoperatif 0. dakika VAS ortalama değeri Grup M’de 3.7 ± 1.6 , Grup MP’de 2.8 ± 0.8 olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.13).

Postoperatif 30. dakika VAS ortalama değeri Grup M’de 2.8 ± 1.0 , Grup MP’de 2.2 ± 0.9 olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.13).

Postoperatif 60. dakika VAS ortalama değeri Grup M’de 2.1 ± 1.0 , Grup MP’de 1.7 ± 0.9 olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.13).

Postoperatif 2. saat VAS ortalama değeri Grup M’de 1.6 ± 0.9 , Grup MP’de 1.0 ± 0.9 olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.13).

Her iki grubun kendi içinde ölçüm zamanlarına göre VAS ortalama değeri karşılaştırıldığında ise;

Her iki grupta da 0. dk, 30. dk, 60. dk, 2. saat ve 4. saat VAS değerlerinin diğer ölçüm zamanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.0001$). Her iki grubun kendi içinde 6. saat ve sonrasındaki ölçülen VAS ortalama değerlerinde ise diğer ölçüm zamanlarına göre fark bulunmamıştır (Tablo 4.13).

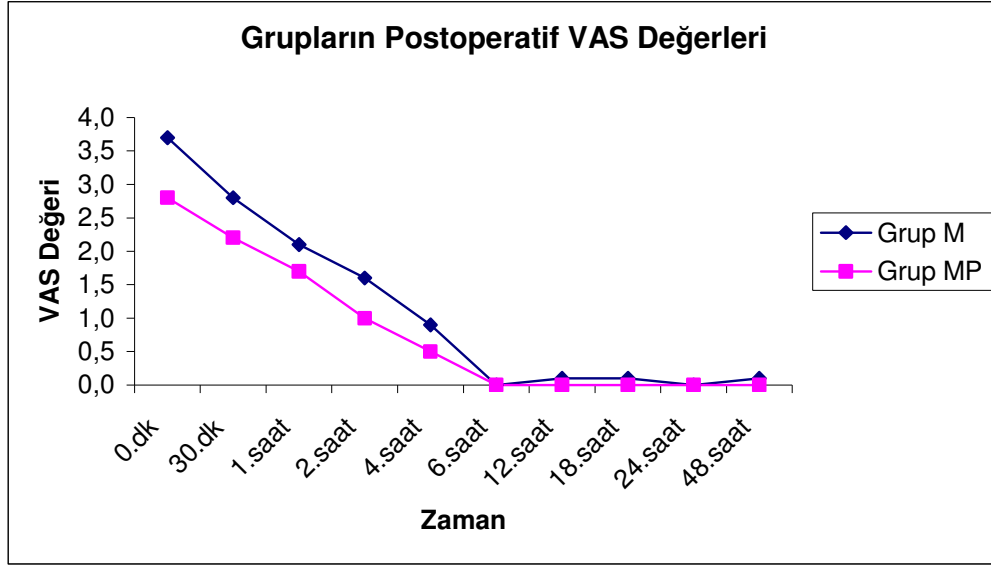
Tablo 4.13 Grupların Postoperatif VAS Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M n=37	Grup MP n=30	p
0. dk	3.7±1.6*#	2.8±0.8#	0.008
30. dk	2.8±1.0*#	2.2±0.9#	0.012
60. dk	2.1±1.0*#	1.7±0.9#	0.043
2. saat	1.6±0.9*#	1.0±0.9#	0.017
4. saat	0.9±0.9#	0.5±0.6#	0.055
6. saat	0.0±0.2	0.0±0.0	0.368
12. saat	0.1±0.5	0.0±0.0	0.199
18. saat	0.1±0.4	0.0±0.0	0.065
24. saat	0.0±0.0	0.0±0.0	1
48. saat	0.1±0.4	0.0±0.2	0.407

Ort. ± SD olarak verilmiştir.

* $p<0.05$: Grup M – Grup MP

$p<0.05$: Grup içi karşılaştırmalar



Şekil 4.8 Grupların Postoperatif VAS Değerleri.

Olguların VRS değerleri karşılaştırıldığında;

Postoperatif 2. saat VRS ortalama değeri Grup M’de 0.8 ± 0.5 , Grup MP’de 0.5 ± 0.5 olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.14).

Grupların kendi içinde VRS ortalama değerleri ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldığında ise;

Her iki grupta da sırası ile 0. dk, 30. dk, 60. dk, 2. saat ve 4. saat VRS ortalama değerleri ile 30. dk ve sonrası, 60. dk ve sonrası, 2. saat ve sonrası, 4. saat ve sonrası, 6. saat ve sonrası VRS ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.14). Her iki grupta da 6. saat ve sonrasında ölçülen VRS ortalama değerlerinde diğer ölçüm zamanlarına göre fark bulunmamıştır (Tablo 4.14).

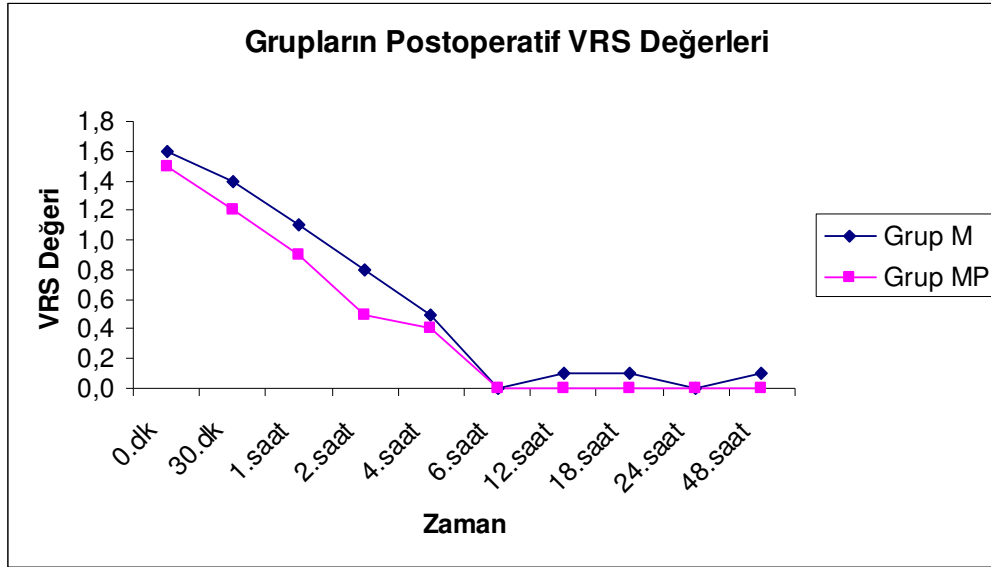
Tablo 4.14 Grupların Postoperatif VRS Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M n=37	Grup MP n=30	p
0. dk	1.6±0.7 #	1.5±0.6 #	0.342
30. dk	1.4±0.6 #	1.2±0.5 #	0.077
60. dk	1.1±0.5 #	0.9±0.4 #	0.191
2. saat	0.8±0.5 *#	0.5±0.5 #	0.046
4. saat	0.5±0.5 #	0.4±0.5 #	0.329
6. saat	0.0±0.2	0.0±0.0	0.368
12. saat	0.1±0.2	0.0±0.0	0.199
18. saat	0.1±0.3	0.0±0.0	0.065
24. saat	0.0±0.0	0.0±0.0	1
48. saat	0.1±0.3	0.0±0.2	0.416

Ort. ± SD olarak verilmiştir.

* $p < 0.05$: Grup M – Grup MP

$p < 0.05$: Grup içi karşılaştırmalar



Şekil 4.9 Grupların Postoperatif VRS Değerleri.

Olgularda bulantı görülen kişi sayısı karşılaştırıldığında;

Postoperatif 18. saatte bulantı görülen kişi sayısı Grup M'de 7 kişi, Grup MP'de 0 kişi olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.15).

Postoperatif 48. saatte bulantı görülen kişi sayısı Grup M'de 13 kişi, Grup MP'de 3 kişi olup, Grup M ile Grup MP arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.15).

Gruplar kendi içinde bulantı görülen kişi sayısı açısından ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldığında ise;

Grup M de bulantı görülen kişi sayısının başlangıçtaki değerlerinin ortaldaki değerlerine göre daha yüksek olduğu bulunmuş ancak bulantı görülen kişi sayısının 4. saatten itibaren 48. saate doğru giderek arttığı ve başlangıçtaki değerlere ulaştığı görülmüştür (Tablo 4.15).

Grup MP de de başlangıçtaki ölçüm zamanındaki bulantı görülen kişi sayısının yüksek olduğu gözlenmiş ve 60. dakikadan itibaren bulantı görülen kişi sayısında anlamlı bir düşüş görülmüştür (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 Grupların Postoperatif Bulantı Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M n=37	Grup MP n=30	p
0. dk	10 (27)	9 (30)	0.788
30. dk	6 (16.2)	6 (20)	0.688
60. dk	5 (13.5)	1 (3.3)	0.147
2. saat	3 (8.1)	1 (3.3)	0.412
4. saat	4 (10.8)	4 (13.3)	0.752
6. saat	8 (21.6)	5 (16.7)	0.610
12. saat	12 (32.4)	6 (20)	0.254
18. saat	7 (18.9)*	0	0.012
24. saat	7 (18.9)	3 (10)	0.308
48. saat	13 (35.1)*	3 (10)	0.016

Sayı ve (%) olarak verilmiştir.

* $p<0.05$: Grup M – Grup MP

Olgularda kusma görülen kişi sayısı karşılaştırıldığında;

Postoperatif 12. saatte kusma görülen kişi sayısı Grup M'de 7 kişi, Grup MP'de 1 kişi olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.16).

Grup içinde kusma görülen kişi sayısı ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldığında ise;

Grup M de ölçüm zamanlarına göre sistematik bir artış veya azalış gözlenmemiş ancak ölçüm zamanlarının orta dilimlerinde kusma sıklığının biraz daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur (Tablo 4.16).

Grup MP de ise ölçüm zamanlarına göre sistematik bir artış veya azalış gözlenmediği bulunmuştur (Tablo 4.16).

Tablo 4.16 Grupların Postoperatif Kusma Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M n=37	Grup MP n=30	p
0. dk	4(10.8)	2(6.7)	0.555
30. dk	0	0	1
60. dk	0	0	1
2. saat	2(5.4)	0	0.196
4. saat	0	2(6.7)	0.111
6. saat	5(13.5)	1(3.3)	0.147
12. saat	7(18.9)*	1(3.3)	0.050
18. saat	1(2.7)	0	0.364
24. saat	1(2.7)	0	0.364
48. saat	4(10.8)	0	0.063

Sayı (%) olarak verilmiştir.

* $p<0.05$: Grup M – Grup MP

Olgularda kaşıntı görülen kişi sayısı karşılaştırıldığında;

Bütün ölçüm zamanlarında kaşıntı görülen kişi sayısı Grup M ve Grup MP'de benzer olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Grupların Postoperatif Kaşıntı Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M (n=37)	Grup MP (n=30)	p
0. dk	0	0	1
30. dk	0	0	1
60. dk	0	0	1
2. saat	0	0	1
4. saat	0	0	1
6. saat	0	0	1
12. saat	1(2.7)	0	0.364
18. saat	2(5.4)	2(6.7)	0.828
24. saat	8(21.6)	2(6.7)	0.088
48. saat	9(24.3)	2(6.7)	0.052

Sayı (%) olarak verilmiştir.

Olgularda döküntü görülen kişi sayısı karşılaştırıldığında;

Bütün ölçüm zamanlarında döküntü görülen kişi sayısı Grup M ve Grup MP'de benzer olup, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Grupların Postoperatif Döküntü Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup M n=37	Grup MP n=30	p
0. dk	0	0	1
30. dk	0	0	1
60. dk	0	0	1
2. saat	0	0	1
4. saat	0	0	1
6. saat	0	0	1
12. saat	0	0	1
18. saat	0	0	1
24. saat	1(2.7)	0	0.364
48. saat	1(2.7)	0	0.364

Sayı (%) olarak verilmiştir.

Olgularda yapılan antiemetik miktarları karşılaştırıldığında, Grup M ile Grup MP arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Grupların Postoperatif Yapılan Antiemetik Miktarlarının Karşılaştırılması.

	Grup M	Grup MP	p
0. dk	10.0±0.0 (n=10)	10.0±0.0 (n=9)	1
6. saat	15.0±5.0 (n=16)	15.0±5.0 (n=13)	0.839
12. saat	18.0±7.0 (n=19)	18.0±7.0 (n=13)	0.983
18. saat	14.0±11.0 (n=21)	18.0±7.0 (n=13)	0.235
24. saat	19.0±9.0 (n=23)	19.0±7.0 (n=14)	0.974
48. saat	23.0±9.0 (n=25)	21.0±8.0 (n=14)	0.556

Ort.±SD (mg) olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Postoperatif ağrı tedavisinde klasik olarak opioidler kullanılmakla birlikte NSAİ'lar eklendiğinde postoperatif opioidlerin yan etkileri azalarak analjezi kalitesi artmaktadır (1, 3, 6). Ancak renal, gastrointestinal ve homeostatik yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır. Hafif veya orta derecede postoperatif ağrısı olan hastaların çoğu, COX inhibitörleri, opioidler, lokal anestetikler veya kombinasyonları ile tedavi edilmektedir (6). Kombinasyon tedavisi analjeziyi artırmakta ve yan etkileri de azaltmaktadır. Örneğin Balcı ve ark. (63) i.v. HKA ile tramadol uyguladıkları lomber disk cerrahisi hastalarında tramadol ile lornoksikamı birlikte kullanmışlar ve analjezi kalitesi ile hasta memnuniyetinin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Yara yerine yapılan lokal anestetik infiltrasyonu postoperatif ağrı tedavisinde etkin, güvenli ve yardımcı bir analjezi yöntemi olarak kullanılabilir (1, 2, 3, 6). Çevik ve ark. (64) genel anestezi ile kolesistektomi yapılan 40 kadın hastaya cerrahi kesi kapatılmadan önce 40 ml içinde olacak şekilde 100 mg bupivakain veya 150 mg ropivakaini periton, kas, fascia ve cilt altına infiltre ederek ağrı tedavisi uygulamışlar ve VRS > 3 olduğunda i.m. 1 mg / kg meperidin ile kurtarma analjezisi sağlayarak postoperatif 5 saat süreyle topladıkları verileri değerlendirdiklerinde ilk analjezik ihtiyacına kadar geçen sürenin bupivakain grubunda ropivakain grubuna göre daha kısa olduğunu bulmuşlar ve 150 mg ropivakainin 100 mg bupivakainden daha uzun süre analjezi sağladığını bildirmişlerdir. Bilgin ve ark. (65) ise genel anestezi ile elektif varikosektomi yapılan 40 hastaya cerrahi kesi kapatılmadan önce 20 ml içinde olacak şekilde 100 mg veya 50 mg bupivakaini fascia, cilt altı ve cilde infiltre etmişler ve VAS > 4 olduğunda i.m. 1 mg / kg meperidin ile 24 saat postoperatif ağrı tedavisi uygulamışlar ve ilk 6 saatteki VAS değerleri ile ek analjezik ilaç gereksiniminin birinci grupta ikinci gruba göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda bütün hastaların yara kenarlarındaki cilt ve cilt altına 25 mg bupivakain 10 ml volüm içinde olacak şekilde infiltre edilerek kombine postoperatif ağrı tedavisi uygulandı. Doz yara boyutu küçük olduğu için az tutuldu.

İlaç etkisinin hızla ortaya çıkması nedeniyle postoperatif analjezide daha çok i.v. HKA yöntemi kullanılmaktadır (30, 34, 66, 67). Bizim çalışmamızda da bütün hastalarda i.v. morfin HKA yöntemi ile kullanıldı.

Beck ve ark. (68) histerektomi hastalarında yaptıkları ağrı tedavisinde i.v. morfin HKA başlangıcında 3-5 mg yükleme dozu uygulamışlar ve 24 saatlik izlem sonucunda verileri değerlendirdiklerinde ilk 6. saatten sonra hastaların % 95'inde ağrı skorlarını < 3 bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda ilk 6. saatten sonra ağrı skorlarının < 3 olduğunu belirledik (Tablo 4.13, 4.14).

Çalışmamızda postoperatif erken dönemde VAS > 3 olan olgulara, VAS ≤ 3 oluncaya kadar 10 dk ara ile ve 1 mg titrasyonlar halinde i.v. morfin uygulandı. Morfin ön yükleme ihtiyacı oranının Grup M'de Grup MP'ye göre daha yüksek (% 54'e karşı % 16,7) olduğu, toplam morfin ön yükleme miktarının da yine Grup M'de Grup MP'ye göre daha yüksek (2,4 mg'a karşı 1 mg) olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç parasetamolün ek analjezik etkisi nedeniyle postoperatif erken dönemde hastaların morfin ihtiyacının daha az olması ile açıklanabilir. Aynı zamanda morfinin hidrofilik özellikte olmasının asıl etki yeri olan santral sinir sistemine geçişini yavaşlatarak başlangıçta beyindeki morfin konsantrasyonunun düşük olmasına neden olduğu ve bu nedenle erken postoperatif dönemde hastaların ağrı skorlarının yüksek olmasına yol açtığı, ancak uygulamanın ileri dönemlerinde birikerek etki etmeye başladığı düşünülmektedir (2, 51, 52, 69). Bu nedenle çalışmamızda kombine tedavi ile erken dönemde analjezi kalitesi arttığı gibi hasta konforu da daha iyi olmuştur.

Vertebra cerrahisinde postoperatif analjezide opioidlerin kullanımı ve yara yerine lokal anestezi infiltrasyonu bilinen yöntemler olmakla beraber, parasetamol kullanımı yenidir. Bunun sebepleri de postoperatif erken dönemde oral alımın yasaklanmış olması ve parasetamolün iv formunun olmayışıdır. Ancak son yıllarda teknolojiye bağlı olarak iv formunun üretilmiş olması daha sık kullanılmasına olanak sağlamıştır.

Cerrahi prosedürün son aşamalarında analjezik uygulanması, operasyondan hemen sonraki süreçte hastaların ağrılarını gidermeye katkıda bulunmaktadır (2). İ.v. parasetamolün analjezik etkisi uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde ortaya çıkmaya başlamakta ve maksimum analjezik etkiye 1 saatte ulaşmaktadır (70, 71). Bu nedenle çalışmamızda parasetamol uygulamasına insizyonun kapatılmasına

geçildiğinde başlandı. Nitekim postoperatif 0. dk ortalama VAS değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulundu (Tablo 4.13).

Çalışmamızda HKA cihazındaki ilaç isteği sayısı ve cevaplanan ilaç isteği sayısının, Grup M'de Grup MP'ye göre daha yüksek olmasının 4. saat ve sonrasında anlamlı düzeye çıktığı gözlemlendi (Tablo 4.9 ve 4.10). Bu sonucun parasetamolün kombine tedavideki etkin analjezik özelliğine bağlı olduğu öne sürülebilir.

Çalışmamızda tüketilen toplam morfin miktarınının 48 saatlik izlem süresinin tamamında Grup MP'de Grup M'e göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 4.11). İzlem süresi geneline bakıldığında Grup MP'de morfin tüketiminin % 44 daha az olduğu görüldü. Buna göre morfin ile parasetamolün kombine olarak kullanılmasının tamamlayıcı etki ile etkin bir analjezi yanında morfin tüketimini de azalttığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda VAS değerlerinin, her iki grupta da başlangıçtan itibaren 4. saate kadar giderek azaldığı ve 4. saat sonrasında 0 düzeylerinde seyrettiği ancak Grup MP'de Grup M'ye göre 4. saate kadar anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ($p<0.05$) ve 4. saat sonrasında iki grup arasında fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 4.13). VRS değerlerinin ise, VAS'a benzer şekilde her iki grupta da başlangıçtan itibaren 4. saate kadar giderek azaldığı ve 4. saat sonrasında 0 düzeylerinde seyrettiği fakat iki grup arasında sadece 2. saatte anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.14). Bu da parasetamol eklenmesinin ağrı skorlarındaki düşmeyi daha erken döneme çektiğini göstermektedir. İki grup arasında VAS skorları açısından ilk iki saatte anlamlı fark bulunurken, gruplar arasında VRS skorları açısından sadece 2. saatte fark bulunmasını VAS'ın daha objektif olmasına bağladık.

Parasetamol ile yapılan çalışmalar sayıca çok olmakla birlikte spinal cerrahide i.v. parasetamol ile yapılan sınırlı sayıda çalışmaya rastlayabildik. Örneğin Palazon ve ark. (72) spinal füzyon cerrahisi sonrası i.v. morfin HKA ve i.v. morfin HKA + i.v. 2 gr propasetamol ile ağrı tedavisi uygulamışlar ve 72 saat sonrasında parasetamol kullanılan grupta toplam morfin tüketiminin % 46 daha az olduğunu bildirmişlerdir. VAS ve VRS skalaları yardımıyla hastaların ağrı durumlarını değerlendirdiklerinde ise grupların ağrılarının etkin ($VAS < 3$) ve benzer şekilde kontrol altına alındığını ancak 40. ve 56. saatlerde propasetamol grubunda anlamlı düşüklük saptadıklarını bildirmişlerdir. Fletcher ve ark. (73) ise disk cerrahisi

geçirmiş hastalarda i.v. morfin HKA, i.v. morfin HKA + i.v. 2 gr propasetamol, i.v. morfin HKA + i.v. 50 mg ketoprofen ve i.v. morfin HKA + i.v. propasetamol + i.v. ketoprofen ile ağrı tedavisi uygulamışlar ve grup 4'ün grup 1'den % 60, grup 2'den % 46 daha az morfin tükettiğini, grup 3'ün ise grup 1'den % 42, grup 2'den % 21 daha az morfin tükettiğini ancak propasetamolün morfin tüketimini % 26 azalttığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Oysa bazı çalışmalarda parasetamolün kombine ağrı tedavisinde herhangi bir üstünlüğünün olmadığı da belirtilmiştir. Varrassi ve ark. (74) jinekolojik ameliyatların sonrasında i.v. morfin HKA + i.v. 30 mg ketorolak ve i.v. morfin HKA + i.v. 2 gr propasetamol ile ağrı tedavisi yapmışlar ve gruplar arasında ağrı kontrolünün başarısı (VAS ve VRS skorları ile) ve morfin tüketimi açısından fark olmadığını bildirmişlerdir. Lahtinen ve ark. (75) ise kardiyak cerrahi sonrası i.v. oxycodone HKA + i.v. 2 gr propasetamol ve i.v. oxycodone HKA ile uyguladıkları ağrı tedavisinde iki grup arasında kullanılan opioid miktarı açısından 6. ve 18. saatlerde fark görülmesine rağmen 72 saat sonunda kullanılan toplam opioid miktarları arasında fark görmediklerini bildirmişlerdir.

Zhou ve ark. (76) total kalça ve diz protezi olan hastalarda i.v. morfin HKA, i.v. morfin HKA + i.v. 2 gr propasetamol, i.v. morfin HKA + i.v. 15 mg ketorolak ve i.v. morfin HKA + i.v. 30 mg ketorolak ile ağrı tedavisi uygulamışlar ve 6 saatlik süreçte analjezi açısından dört grubun da benzer şekilde etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Peduto ve ark. (77) ise ortopedik cerrahi sonrası hastalara i.v. morfin HKA ve i.v. morfin HKA + i.v. 2 gr propasetamol ile ağrı tedavisi uygulamışlar ve propasetamol grubunda morfin tüketiminin % 46 daha düşük olduğunu ve bunu anlamlı bulduklarını ancak VAS ve VRS skorlarının propasetamol grubunda daha düşük olduğunu fakat anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Aubrun ve ark. (78) i.v. morfin HKA ve i.v. morfin HKA + i.v. 2 gr propasetamol ile ağrı tedavisi uygulamışlar ve morfin tüketiminin propasetamol kullanılan grupta % 31 oranında anlamlı olarak daha az olduğunu bildirmişler ancak morfin tüketiminin azalmasına rağmen yan etkilerinin azalmadığını bildirmişlerdir. VAS değerleri açısından ise iki grup arasında fark bulamamışlardır.

Siddik ve ark. (79) spinal anestezi ile sezeryan yapılan hastalara i.v. morfin (M) HKA, i.v. morfin HKA + rektal 100 mg diklofenak (D), i.v. morfin HKA + i.v. 2 gr propasetamol (P) ve i.v. morfin HKA + i.v. propasetamol + rektal diklofenak kombinasyonu ile ağrı tedavisi uygulamışlar ve toplam morfin tüketiminin MDP ve MD grubunda, MP grubuna göre sırasıyla % 57 ve % 46 daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Delbos ve ark. (80) genel anestezi altında diz ligamentoplastisi yapılan hastalara i.v. morfin HKA, i.v. morfin HKA yanında i.v. 2 gr propasetamol vererek ağrı tedavisi yapmışlar ve propasetamolün morfin tüketimini % 37 oranında azalttığını ancak VAS skorları açısından her iki grupta da fark olmadığını bildirmişlerdir.

Sinatra ve ark. (81) ortopedik cerrahi hastalarına i.v. morfin HKA, i.v. morfin HKA + i.v. 1 gr asetaminofen ve i.v. morfin HKA + i.v. 2 gr propasetamol vererek ağrı tedavisi yapmışlar ve asetaminofen ve propasetamolün tedavide eşit etkinliğe sahip olduğu ve ağrıyı ilk 6 saate büyük oranda azalttığı gibi morfin tüketiminin de bu iki grupta büyük oranda (% 47) azaldığını bildirmişlerdir. Asetaminofenin lokal yan etkisinin (insizyon yerinde ağrı) propasetamole göre daha az olduğu da bildirilmiştir.

Beaussier ve ark. (82) inguinal herni onarımı yapılan erişkin hastalara oral 10 mg morfin + i.v. 40 mg parekoksib ve oral 10 mg morfin + i.v. 2 gr propasetamol vererek ağrı tedavisi uygulamışlar ve ilk 12 saatte morfin tüketiminin parekoksib grubunda propasetamol grubuna göre % 20 daha az olduğu gibi ağrı kontrolünün de parekoksib grubunda % 87 iken propasetamol grubunda % 70 oranında olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalar hastaların ağrı duyduklarını ifade ettiklerinde solunum sayılarının, kalp atım hızlarının ya da kan basıncı değerlerinin paralel şekilde arttığını göstermektedir (83, 84, 85). En yüksek değerler ilk analjezik ihtiyacının duyulduğu sırada olmaktadır.

Çalışmamızda iki grup arasında SAB, DAB, KAH, SpO₂ ve SS açısından fark olmadığı, grup içi farklılığın paralel seyrettiği ve giderek azalıp normal düzeylerine indiği gözlemlendi. Bu sonucun, uygulanan ağrı tedavisinin etkin olmasına bağlanabileceği kanısındayız (Tablo 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6).

Varrassi ve ark. (74) jinekolojik ameliyat sonrası hastalara 12 saat süre ile i.v. morfin HKA + i.v. ketorolak ve i.v. morfin HKA + i.v. propasetamol ile ağrı tedavisi uygulamışlar ve gruplar arasında vital parametreler ve laboratuvar değerleri (koagülasyon parametreleri) açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.

Peduto ve ark. (77) ortopedik cerrahi sonrası hastalara i.v. morfin HKA, i.v. morfin HKA + i.v. propasetamol ile 24 saat ağrı tedavisi vermişler ve hastaları sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, kalp hızları, solunum hızları açısından değerlendirdiklerinde gruplar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir.

Avellaneda ve ark. (86) kalp ameliyatı olan hastalara i.v. 2 gr metamizol, i.v. 30 mg ketorolak ve i.v. 1gr propasetamol ile ağrı tedavisi uygulamışlar ve ilk bir saatteki hemodinamik değişkenlerin (kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, sistolik pulmoner arter basıncı, diastolik pulmoner arter basıncı, santral venöz basınç ve pulmoner kapiller basınç) üç grupta da hemen hemen aynı olduğunu bulmuşlardır. Sadece propasetamolün kardiyak indeksi % 10-15 oranında azaltarak sağ ventrikül yükünü azalttığını, ketorolak ile metamizolün ise sol ventrikül yük indeksini % 10 oranında azalttığını, sonuç olarak da her üç ilacın önemli hemodinamik yan etkilere yol açmadan ağrıyı büyük oranda azalttığını bildirmişlerdir. Bu yazarların sonuçlarına bakıldığında ağrı tedavisinde hemodinamik değişiklik saptanmayacak kadar başarılı oldukları, çalışmamızda ise başlangıçta analjezinin daha yetersiz olduğu düşünülebilir.

Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında, solunum depresyonu ve sedasyon etkileri gelmektedir (87, 88, 89, 90). Opioid kullanımı sırasında görülen ölümler solunum depresyonuna bağlı olup solunum depresyonunun erken farkedilmesinde sedasyon değerli bir parametre olarak kullanılmaktadır (31, 91).

Çalışmamızda her iki grupta da SS'nın opioid tedavisi süresince 10 / dk'nın altına düşmediği beraberinde de başlangıçta daha yüksek olan sedasyon sayılarının 2. saate kadar hızla azaldığı ve 2. saat sonrasında her iki grupta bütün hastaların tamamen uyanık oldukları gözlemlendi. Ancak parasetamol grubunda sedasyon sayılarının daha hızlı bir şekilde, ilk 30 dk içinde düzeldiği, 30. dakikada bir hasta hariç hepsinin tamamen uyanık oldukları gözlemlendi (Tablo 4.12). Bu erken derlenme

parasetamol kullanımı nedeniyle morfin gereksiniminin ve tüketiminin daha az olmasına bağlanabilir.

Siddik ve ark. (79) spinal anestezi ile sezeryan yapılan hastalarda i.v. morfin HKA, i.v. morfin HKA + rektal diklofenak, i.v. morfin HKA + i.v. propasetamol, i.v. morfin HKA + i.v. parasetamol ve rektal diklofenak kombinasyonu ile 24 saatlik ağrı tedavisi uygulamışlar ve solunum hızının 10 / dk'nın altına düşmediğini bildirmişlerdir.

Palazon ve ark. (72) spinal füzyon cerrahisi sonrası hastalarda i.v. morfin HKA ve i.v. morfin HKA + i.v. proparasetamol ile 72 saat ağrı tedavisi uygulamışlar ve 72 saatlik izlem sonunda hiçbir hastada solunum sayısının 10'un altına inmediği gibi sedasyon açısından ilk 48 saat içinde gruplar arasında anlamlı fark bulamazken 3. günde propasetamol grubunda anlamlı düşüklük olduğunu bildirmişlerdir.

Postoperatif bulantı ve kusma etyolojisinde anestezi gazları ve cerrahi prosedür gibi birçok faktör rol oynamaktadır (92). Opioidler ise postoperatif bulantı ve kusma insidansını artıran en önemli faktörlerden birisidir. İ.v. HKA'de morfin kullanımı ile bu oran % 50'lerin üzerine çıkmaktadır (93, 94, 95).

Marret ve ark. (96) yapmış oldukları meta analiz sonucunda her 10 mg lık morfin tüketiminin azalması ile bulantının görülme sıklığında lineer bir şekilde azalma (% 9) olduğunu belirtmektedirler. Roberts ve ark. (97) ise kullanılan opioid miktarındaki artışa bağlı olarak bulantı ve kusma insidanslarının her ikisinin de arttığını bildirmiştir. Kullanılan opioid dozunun yarıya indirilmesi ile kusma insidansı % 6 (bulantıdan biraz daha fazla) azalmaktadır (97).

Çalışmamızda Grup M'de Grup MP'ye göre bulantı görülme oranının 18. saatte (% 18,9'a karşı % 0) ve 48. saatte (% 35,1'e karşı % 10), kusma görülme oranının da 12. saatte (% 18,9'a karşı % 3,3) daha fazla olduğu gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 4.15 ve 4.16). Grup M'de daha fazla bulantı-kusma görülmesi doza bağlı opioid yan etkisi olarak değerlendirilebilir. Bulantının geç dönemde ortaya çıkması ise toplam morfin tüketiminin ilerleyen saatlerde artmasıyla ilişkilendirilebilir. Ayrıca morfinin etkisinin uzun ve birikici olduğu da göz ardı edilmemelidir. Tüketilen antiemetik ilaç miktarı açısından iki grup arasında fark bulunmaması hastaların antiemetik talebinin olmamasına bağlanabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, genel anestezi ile elektif spinal cerrahi (L-HNP) operasyonu planlanan hastalarda, postoperatif analjezi için intravenöz HKA ile uygulanan morfine ek olarak intravenöz parasetamol kullanılmasının morfin ön yükleme dozunu ve toplam morfin tüketimini (% 44) ve bulantıyı azalttığı, ayrıca özellikle postoperatif erken dönemde VAS skorlarını düşürdüğü gözlemlendi.

Sonuç olarak spinal cerrahi sonrası morfin ile postoperatif HKA'ye ek olarak uygulanan i.v. parasetamolün morfin tüketimini azaltarak, güvenli ve etkin bir analjezi sağlayabildiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul. Logos Yayıncılık Tic. AŞ. 2004: 643-648, 922-959.
2. Yücel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul. 2004: 7-68, 145-157
3. Erdine S (Eds). Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul. Gizben Matbaacılık. 2003: 1-62, 261-280
4. Keskin A. Operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı. 2004: 16 (2): 42-43.
5. Micaela M, Buckley T, Brogden NR. Focus on ketorolac. DRUGS. London. 1990: 39: 86-109.
6. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (Eds). Clinical Anesthesiology. 3th ed. New York. Lange Medical Books j Mc Graw Hill Company. 2003: p 309-358.
7. Kurt N. Akut ve kronik yara bakımı. İstanbul. 2003: 17-20.
8. Katz N, Ferrante FM. Nociception. In: Ferrante FM, VadeBoncouer TR (Eds). Postoperative pain Management. 1 st edition. Churchill Livingstone. USA. 1993: pp. 17-67.
9. Heavner JE, Willis WD. Pain Pathways. In: Raj PP (Eds). Practical Management of Pain. Mosby. USA. 2000: 107-116.
10. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral Pain Mechanisms and Nociceptor Plasticity. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (Eds). Bonica's Management of Pain. Lea & Fabiger. USA. 2001: pp. 26-72.
11. Schaible HC, Schmidt RF. Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. J. Neurophysiol. 1988: 60: 2180-2195.
12. Handwerker HO, Kilo S Reeh PW. Unresponsive afferent nerve fibers in the sural nerve of rat. J Physiol. 1990: 425: 229-242.
13. Terman GW, Bonica JJ. Spinal Mechanisms and Their Modulation. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (Eds). Bonica's Management of Pain. Lea & Fabiger. USA. 2001: pp 73-152.
14. Chudler EH, Bonica JJ. Supraspinal Mechanisms of Pain and Nociception. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (Eds). Bonica's Management of Pain. Lea & Fabiger. USA. 2001: pp 153-179.
15. Ellis JR, Busse JE, Foss TP et al. Postoperative management of myocardial ischemia. Anesthesiol Clin. 1991: 9: 609-635.

16. Breslow MJ. Neuroendocrine responses to surgery. In: Breslow MJ, Miller CF, Rogers MC (Eds). Perioperative management. St Luis. 1990. Mosby- year Book.
17. Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H. Tromadol an alternative spinal analgesic. 2 nd International Symposium Regional Anaesthesia. Williamsburg. Virginia. USA. 1988.
18. Kenny GNC. Trometamol; a new non opioid analgesic. Br J Anaest. 1990; 65: 445-447
19. Yücel A. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçüm yöntemleri. In: Yücel A (Eds). Hasta kontrollü analjezi. Mer Matbaacılık ve Yayıncılık. İstanbul. 1997: pp 19-25.
20. Güzeldemir E. Ağrının ölçümü ve değerlendirilmesi. Sendrom. 1995; 6: 11-21.
21. Katz J, Melzack R. Measurement of Pain. In: Sandler AN (Eds). The Surgical Clinics of North America. 1999. WB Saunders Company. Philadelphia. pp 231-252.
22. Melzack R, Katz J. Pain measurement in persons in pain. In: Wall PD, Melzack R (Eds). Textbook of Pain. 1999. Churchill Livingstone. Edinburg. pp 409-426.
23. Hobbs GJ, Hodgkinson V. Assessment, measurement, history and examination, Acute Pain. In: Rowbothom DJ, Macintyre PE (Eds). Arnold. London. 2003: pp 93-112.
24. Desparmet-Sheridan JF. Pain in children. In: Raj PP (Eds). Practical Management of Pain. 3 rd edition. Mosby Year Book. St Louis. 2000: pp 295-313.
25. Goldschneider KR, Mancuso TJ, Berde C. Pain and Its Management in Children. In: Loeser JD (Eds). Bonica's Management of Pain. 2001. 3 rd edition. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia. pp 797-812.
26. Uyar M. Çocuklarda Ağrı Değerlendirilmesi. In: Yücel A, Özyalçın S (Eds). Çocukluk Çağında Ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2002: pp 31-41.
27. Uyar M. Çocuklarda Ağrı Tedavisi. In: Erdine Serdar (Eds). Ağrı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2002: pp 445-446.
28. Gökçe B, Yegül İ, Uyar M, Elbi H, Zileli B, Zileli M. Turkish version of Mc Gill Pain Questionnaire Reliability and Validity. 7 Th International Symposium. The Pain Clinic 2-6 October. 1996. İstanbul.Türkiye.
29. Lehmann KA. Intravenous patient controlled analgesia: Postoperative pain management and research. In: Chrubasik J, Cousins M, Martin E (Eds). Advances in Pain Therapy II. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. 1993.

30. Yücel AH. Hasta Kontrollü analjezi (Patient-Controlled Analgesia) PCA. *Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık*. İstanbul. 1998: 19-30, 40-81.
31. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*. 2001; 87: 36-46.
32. Lehmann KA. Patient-controlled analgesia: an efficient therapeutic tool in the postoperative setting. *Eur Surg Res*. 1999; 31: 112-121.
33. Reu RC, Steffen P, Blunt MC, Friesdorf W, Georgieff M. PCA - Primer. B. Braun Melsungen AG. Melsungen. 1996.
34. Colwell CW Jr, Morris BA. Patient-controlled analgesia compared with intramuscular injection of analgesics for the management of pain after an orthopaedic procedure. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77: 726-733.
35. Albert JM, Talbott TM: Patient-controlled analgesia versus conventional intramuscular analgesia following colon surgery. *Dis Colon Rectum*. 1988; 31: 83-86.
36. Hill HF, Mackie AM, Coda BA, Iverson K, Chapman CR. Patient-controlled analgesic administration. A comparison of steady-state morphine infusions with bolus doses. *Cancer*. 1991; 67: 873-882.
37. Welchew EA. On-demand analgesia: a double-blind comparison of on-demand intravenous fentanyl with regular intramuscular morphine. *Anaesthesia*. 1983; 38:19-25.
38. Etches RC. Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia: a review of eight cases. *Can J Anaesth*. 1994; 41: 125-132.
39. Hagle ME, Lehr VT, Brubakken K, Shippee A. Respiratory depression in adult patients with intravenous patient-controlled analgesia. *Orthop Nurs*. 2004; 23: 18-27.
40. Glasson JC, Sawyer WT, Lindley CM, Ginsberg B. Patient-specific factors affecting patient-controlled analgesia dosing. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002; 16: 5-21.
41. White LA, Vanarase M, Brockbank K, Barrett RF. Patient-controlled analgesia and postoperative nausea and vomiting: efficacy of a continuous infusion of ondansetron. *Anaesthesia*. 2001; 56: 365-369.
42. Ginsberg B, Gil KM, Muir M, et al. The influence of lockout intervals and drug selection on patient-controlled analgesia following gynecological surgery. *Pain*. 1995; 62: 95-100.
43. Bloch MB, Dyer RA, Heijke SA, James MF. Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: a placebo controlled comparison with epidural morphine. *Anesth Analg*. 2002; 94: 523-528.

44. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KBG, Mosteller F. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analysis of initial randomized control trails. *J Clin Anesth.* 1993; 5: 182-193.
45. Forst J, Wolff S, Thamm P, Forst R. Pain therapy following joint replacement. A randomized study of patient-controlled analgesia versus conventional pain therapy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1999; 119: 267-270.
46. Robinson SL, Fell D. Nausea and vomiting with use of a patient-controlled analgesia system. *Anaesthesia.* 1991; 46: 580-582.
47. Kayaalp S.O. *Tıbbi Farmakoloji.* Hacettepe-TAŞ. Ankara. 2002.
48. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anesthetics agents. *Br J Anaesth.* 1986; 58: 736-748.
49. Sztark F, Malgat M, Dabadie P. et al. Comparison of effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology.* 1998; 88 (5): 1340-1349.
50. Akçasu A. Opioid analjezikler. In: Dökmeçi İ (Eds). *Farmakoloji.* Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul. 1992: 407-430.
51. Collins VJ. Opiate and Narcotic Drugs. In: *Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesiology.* Williams&Wilkins. Pennsylvania. USA. 1996: 544-581.
52. Ferrante FM. Opioids. In: Ferrante FM, VadeBoncour TR (Eds). *Postoperative Pain Management.* Churchill-Livingstone Inc. 1993: 367-390.
53. Graf P, Glatt M, Brune K. Acidic nonsteroid antiinflammatory drugs accumulating in inflamed tissue. *Experientia.* 1975; 31: 951-954.
54. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971; 231: 232-235.
55. Mc Cormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a survey of their analgesic efficacy. *Drugs.* 1991; 41: 533-547.
56. Brune K. Non-opioid (antipyretic) analgesics. In: Giamberardino MA (Eds). *Pain 2002-An Updated Review.* IASP Press. Seattle. 2002: pp 365-379.
57. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, et al. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *JAMA.* 1986; 40: 1-7.
58. Porter GA. Acetaminophen /aspirin mixtures: experimental data. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28 (Suppl 1): 30-33.

59. Bridger S, Henderson K, Glucksman E, et al. Deaths from low dose paracetamol poisoning. *AMJ*. 1998; 316: 1724-1725.
60. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Ann Intern Med*. 1986; 104: 399-404.
61. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*. 1970; 49: 924-34.
62. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995; 7: 89-91.
63. Balcı C, Karabekir HS, Sıvacı RG, Toprak D, Ela Y, Pancaroğlu M. Lomber Disk Cerrahisi Yapılan Hastalarda Postoperatif Analjezide Lornoksikam ve Tramadolün Hasta Kontrollü Analjezi Yöntemi ile Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi*. 2006; 34 (4): 228-235
64. Çevik B, Sezen Ö, Büyükkırlı H, Bombacı E, Çolakoğlu S. Bupivakain ya da Ropivakain ile İnsizyon Bölgesi İnfiltrasyonunun Postoperatif Analjezi Üzerine Etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi*. 2005; 33: 145-150
65. Bilgin TE, Atıcı Ş, Altuncan Z, Doruk N, Erdem E, Çamdeviren H, Oral U. İnfiltratif % 0.5 ve % 0.25'lik Bupivakain Uygulamasının Postoperatif Analjezi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi*. 2003; 31 (9): 462-467.
66. Crews JC. Acute Pain Syndromes. In: Raj PP (Eds). *Practical Management of Pain*. Third Edition. Mosby Inc. St. Louis. Missouri. 2000.
67. American Pain Society. *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain*. 4 th ed. Glenview. Ill. American Pain Society. 1999.
68. Beck DH, Schenk MR, Hagemann K, Doepfmer UR, Kox WJ. The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study. *Anesth Analg*. 2000; 90 (2): 431-436.
69. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Systemic analgesics. In: Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ (Eds). *Drugs in Anesthetic Practice*. Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford. 1991: pp 161-199.
70. Ward B, Alexander JM. Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acute Pain*. 1999; 2 (3): 140-149.
71. Granry JC, Rod B, Monrigal JP, Merckx J, Berniere J, Jean N, Boccard E. The analgesic efficacy of an injectable prodrug of acetaminophen in children after orthopaedic surgery. *Paediatr Anaesth*. 1997; 7 (6): 445-9.

72. Hernandez-Palazon J, Tortosa JA, Martinez-Lage JF, Perez-Flores D. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg.* 2001; 92 (6): 1473-1476.
73. Fletcher D, Negre I, Barbin C, et al. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth.* 1997; 44 (5): 479-485.
74. Varrassi G, Marinangeli F, Agro F, et al. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg.* 1999; 88 (3): 611-616.
75. Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H, Hakala T, Hynynen M. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2002; 95 (4): 813-819.
76. Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesth Analg.* 2001; 92 (6):1569-1575.
77. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998; 42 (3): 293-298.
78. Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth.* 2003; 90 (3): 314-319.
79. Siddik SM, Aouad MT, Jalbout MI, et al. Diclofenac and /or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. *Reg Anesth Pain Med.* 2001 Jul-Aug; 26 (4): 310-315.
80. Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.* 1995 May; 10 (4): 279-286.
81. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, et al. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology.* 2005 Apr;102 (4): 822-831.
82. Beaussier M, Weickmans H, Paugam C, et al. A randomized, double-blind comparison between parecoxib sodium and propacetamol for parenteral postoperative analgesia after inguinal hernia repair in adult patients. *Anesth Analg.* 2005 May; 100 (5): 1309-1315

83. Capeda MS, Carr DB. The Neuroendocrine Response to Postoperative Pain. In: Ferrante FM, VadeBoncouer TR (Eds). Postoperative pain management. Newyork. Churchill Livingston Inc. 1993.
84. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth. 2000: 85: 109-117.
85. Desborough JP, Hall GM. Endocrine response to surgery. In: Kaufman L (Eds). Anaesthesia Review. Vol 10. Edinburgh. Churchill Livingston. pp 131-148. 1993.
86. Avellaneda C, Gomez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, de la Cuesta FS. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. Eur J Anaesthesiol. 2000 Feb; 17 (2): 85-90.
87. Coetzee, Loggerenberg. Tramadol or morphine administered during operation : a study of immediate postoperative affects after abdominal hysterectomy. British J. Anesthesia. 1998: 81: 510-514
88. Yee J, Brown C, Allison C, Wildmann K. Analgesia from 1M Ketorolac Trometamine compared to morphine (MS) in severe pain following major surgery. Clin. Pharmacol. Ther.1985: p 37-239.
89. Carlborg L, Lindoff C, Heliman A. Diclofenac versus pethidine in treatment of pain after hysterectomy. Europ J of Anaest. 1987: 4: 241-247
90. Jones RM, Cashman JN, Foster JMG, Wedley JR, Adams AP. Comparison of infusions of morphine and iysine acetyl salicylate for the relief of pain following thoracic surgery. Br J Anaest. 1985: 57: 259-263.
91. Kurt E, Aksoy M, Acar HV, Güzeldemir ME. Torakotomilerde postoperatif i.v. hasta kontrollü analjezide morfin ve fentanilin erken dönem solunum fonksiyon testlerine etkileri. Ağrı. 1998: 10: 52-57.
92. Ronald D Miller. Anesthesia. Churcill Livingstone. Newyork. 1994: 1 p: 461-558.
93. Benzon HT, Wang HY. et al. A.randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus PCA with morphine for post thoracotomy pain. Anesth Analg. 1993: 76 (2): 316-322.
94. Tramer MR. Arational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic rewiews. Part I. Efficacy and horn of antiemetic interventions and some methodological issues. Acta Anaesthesia L Scand. 2001: 45: 4-13

95. Tramer MR. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during PCA therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 1999; 88: 1354-1361.
96. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005; 102: 1249-1260.
97. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg.* 2005 Nov; 101 (5): 1343-1348.